

Umsetzungen von 3β -substituierten Δ^5 -Steroiden
zu den drei isomeren Dialkylaminoverbindungen.
Versuche zur
Isomerisierung der 3β -Dimethylaminosteroide.

Ingeborg von Tessin

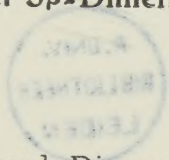
1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Umsetzungen von 3β -substituierten Δ^5 -Steroiden
zu den drei isomeren Dialkylaminoverbindungen.

Versuche zur
Isomerisierung der 3β -Dimethylaminosteroide.



Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Ingeborg von Tessin

aus

Stuttgart

1961



1. Berichterstatter: Prof.Dr. A. Bertho
 2. Berichterstatter: Prof.Dr. R. Huisgen
- Tag der mündlichen Prüfung: 26. 7. 1961

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Februar 1959 bis Oktober 1960 im Organisch-Chemischen Institut der Universität München auf Vorschlag und unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. A. BERTHO ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer darf ich an dieser Stelle für die mir stets gewährte freundliche Unterstützung herzlich danken.

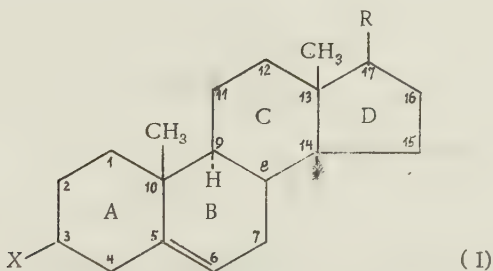
Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Theoretischer Teil	7
I. Umsetzungen der p-Toluolsulfonsäureester von 3 β -Hydroxy- Δ^5 -steroiden mit sekundären aliphatischen Basen	7
1. 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat und Dimethyl- amin	9
2. 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat und Diäthyl- amin	10
3. 3 β -Hydroxy-cholesten-5-tosylat und Dimethylamin	10
4. Trennung der bei den Umsetzungen von p-Toluolsulfonsäureestern der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -steroiden mit sekundären aliphatischen Aminen angefallenen Isomerengemische	11
5. Konfigurative Zuordnung der isolierten Verbindungen	13
II. Reaktionstheoretische Auswertung der experi- mentellen Ergebnisse	16
III. Ultrarot-Absorption der 3-Dialkylamino- Δ^5 - steroiden und 6-Dialkylamino-i-steroiden	16
1. Olefinische C-H Schwingung in Δ^5 - Steroiden	17
2. C-C-Schwingungen der i-Steroide	18
3. Dimethylamino- und Diäthylaminogruppe in Δ^5 -Steroiden und i-Steroiden	24
IV. Beiträge zur Charakterisierung der Conessin- Doppelbindung	25
1. Isomerisierungsversuche an Modell- substanzen	25
2. Wiederholung des Isomerisierungsversuchs von HAWORTH mit 3 β -Dimethylamino- cholesten-5	25
3. Isomerisierungsversuch mit 3 β -Dimethyl- amino-pregnen-5	25

C. Experimenteller Teil	27
I. Verbesserte Darstellung des 3 β -Hydroxy- pregnen-5-tosylats	27
II. Umsetzung von 3 β -Hydroxy-pregnen-5- tosylat mit Dimethylamin	27
a. Nacharbeitung des Versuchs von R. D. HAWORTH 3 α -Dimethylamino-pregnen-5	27
b. Eigene Versuchsführung 3 α -Dimethylamino-pregnen-5, 3 β -Dimethyl- amino-pregnen-5, 6 β -Dimethylamino-3, 5- cyclo-pregnan und Pregnadien-3, 5	29
III. Umsetzung von 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Dimethylamin bei Gegenwart von Dimethyl- formamid 3 α -Dimethylamino-pregnen-5, 3 β -Dimethyl- amino-pregnen-5, 6 β -Dimethylamino-3, 5- cyclo-pregnan und Pregnadien-3, 5	32
IV. Umsetzung von 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat und Diäthylamin 3 α -Diäthylamino-pregnen-5 und 6 β -Diäthyl- amino-3, 5-cyclo-pregnan	35
V. Umsetzung von 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Diäthylamin bei Gegenwart von Dimethyl- formamid 3 α -Diäthylamino-pregnen-5, 3 β -Diäthylamino- pregnen-5 und 6 β -Diäthylamino-3, 5-cyclo- pregnan	39
VI. Umsetzung von 3 β -Hydroxy-cholesten-5-tosylat mit Dimethylamin bei Gegenwart von Dimethyl- formamid 3 α -Dimethylamino-cholesten-5, 3 β -Dimethyl- amino-cholesten-5, 6 β -Dimethylamino-3, 5- cyclo-cholestan und Cholestadien-3, 5	42
VII. Isomerisierungsversuch mit 3 β -Dimethyl- amino-cholesten-5	43
VIII. Isomerisierung des 3 β -Dimethylamino- pregnen-5	44
D. Zusammenfassung	46

A. Einleitung

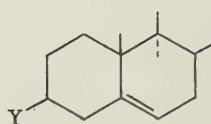
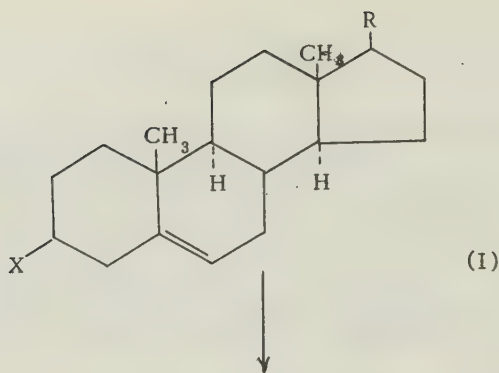
Zu Beginn seiner Untersuchungsreihe "Steroids and the Walden Inversion" schrieb C.W. SHOPPEE (1) (2), dass in auffallendem Gegensatz zu der allgemein mit Inversion verbundenen Reaktion $-Cl \rightarrow -OR$ und zu dem Auftreten von Inversion oder Retention bei der Substitution $-OR \rightarrow -Cl$ in der Alkanreihe nach den Orientierungsregeln von W.A. COWDREY, E.D. HUGHES, C.K. INGOLD, S. MASTERMAN und A.D. SCOTT (3), beide Arten von Austauschreaktionen an 3β -substituierten Δ^5 -Steroiden (I) unter ausschliesslicher Beibehaltung der Konfiguration abliefen.



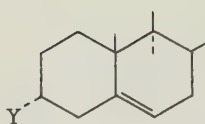
Diese für Δ^5 -Steriode charakteristische Beibehaltung der Konfiguration bei den erwähnten Austauschreaktionen führte SHOPPEE auf die Polarisierung der 5, 6-Doppelbindung zurück, deren π -Elektronen, von dem am C_3 gebildeten Kation angezogen, eine halb kovalente, halb ionische 3, 5-Cyclobindung liefern (s.S. 13). Als Substitutionsmechanismus nahm SHOPPEE die monomolekulare S_N1 -Reaktion an, was er später durch kinetische Messungen beweisen konnte (4).

In einer weiteren Veröffentlichung (5) berichtete SHOPPEE über die Bildung dreier Substanzen bei der Umsetzung von 3β -Hydroxy-cholesten-5-tosylat (I: $X = p-CH_3C_6H_4SO_3$, $R = C_8H_{17}$) mit Essigsäureanhydrid und Kaliumacetat. Es entstanden 3β -Acetoxy-cholesten-5 (II: $Y = CH_3COO$), 6β -Acetoxy-3, 5-cyclo-cholestan (IV: $Y = CH_3COO$) und ein ungesättigter Kohlenwasserstoff, den er für Cholestadien-3, 5 (V) ansah.

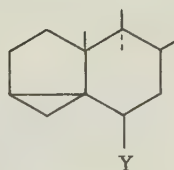
Auf Grund entsprechender Versuche erklärte SHOPPEE, dass Austauschreaktionen wie Hydrolyse, Acetolyse usw. an 3β -Chlor-cholesten-5 (I: $X = Cl$, $R = C_8H_{17}$) und 3β -Hydroxy-cholesten-5-tosylat (I: $X = p-CH_3C_6H_4SO_3$, $R = C_8H_{17}$), oder allgemeiner ausgedrückt, an 3β -substituierten Δ^5 -Steroiden überhaupt, unter Beibehaltung der Konfiguration am C_3 und unter Bildung von 6β -substituierten i-Steroiden abliefen (5) (6).



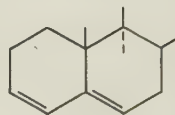
(II)



(III)



(IV)



(V)

Zwei Jahre später veröffentlichte SHOPPEE (7) die Bildung von 3α -Cholesten-5-malonsäure (III: $Y = \text{CH}(\text{COOH})_2$) neben den 3β - (II: $Y = \text{CH}(\text{COOH})_2$) und 6β -Isomeren (IV: $Y = \text{CH}(\text{COOH})_2$) bei der Umsetzung von 3β -Hydroxy-cholesten-5-tosylat (I: $X = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3$, $R = \text{C}_8\text{H}_{17}$) mit Diäthylnatrium-malonat und anschließender basischer Verseifung.

Nach diesen Ergebnissen schloss SHOPPEE, dass bei günstigen Reaktionsbedingungen und entsprechend nucleophilen Reagenzien die monomolekulare Substitution $\text{S}_{\text{N}}1$, die zur Retention am C_3 oder zur Ausbildung der Cycloform führt, von einer bimolekularen Substitution $\text{S}_{\text{N}}2$ begleitet sein könnte, die zur Inversion am C_3 führt.

Bei weiteren Versuchen setzte SHOPPEE (8) 3β -Brom-cholesten-5 (I: $X = \text{Br}$, $R = \text{C}_8\text{H}_{17}$) mit Kaliumcyanid in Diäthylenglykol um und erhielt 3β -Cyano-cholesten-5 (II: $Y = \text{CN}$) und Cholestadien-3, 5 (V). Die entsprechende Reaktion wurde mit 3α -Brom-cholesten-5 durchgeführt. Sie lieferte wenig 3β -Cyano-cholesten-5 neben viel Cholestadien-3, 5. Dieses Beispiel war das zweite für eine Inversion am C_3 bei Δ^5 -Steroiden (7). Dabei blieb zu berücksichtigen, dass nach der Bildung des 3α -Kations die π -Elektronen der 5, 6-Doppelbindung durch dessen axiale Lage gehindert wurden, das resonanzstabilisierte Carbonium-Ion (s. S. 13) auszubilden (9).

In einer weiteren Arbeit (10) schränkte SHOPPEE seine Ansicht über die allgemeine Beibehaltung der Konfiguration bei Substitutionsreaktionen an 3β -substituierten Δ^5 -Steroiden weiterhin ein. Seine alte Auffassung trafe zu für schwach nucleophile, nicht aber für stärker nucleophile Reagenzien. Zum Beweis führte er u. a. Beispiele an, die in Tabelle 1 zusammengestellt sind.

Tabelle 1

Ausgangs- material	Substituent	3α - Verb.	3β - Verb.	i- Verb.	Dien
3β -Hydroxy- cholesten-5- tosylat (7)	Diäthylatrium- malonat	+	+	+	-
3β -Hydroxy- cholesten-5- tosylat (11)	Benzylamin	-	+	+	-
3β -Chlor- cholesten-5 (12)	Benzylamin	+	+	+	-
3β -Chlor- cholesten-5 (13)	$\text{NH}_3/\text{NH}_4\text{J}$	-	+	-	-
3β -Hydroxy- cholesten-5- tosylat (11)	fl. NH_3	-	+	+	-
3β -Hydroxy- cholesten-5- tosylat (14)	fl. NH_3	+	+	+	-

+ = gefunden, - = nicht gefunden.

Nach diesen experimentellen Ergebnissen kam SHOPPEE schliesslich zu dem Schluss, dass bei Austauschreaktionen an 3β -substituierten Δ^5 -Steroiden zuerst durch eine unimolekulare Heterolyse ein Carbonium-Ion gebildet wird, das unter Einbeziehung der π -Elektronen der 5, 6-Doppelbindung resonanzstabilisiert ist und - schwache Nucleophilität des eintretenden Substituenten vorausgesetzt - in einiger Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen (Reaktionsmedium, Reaktionsdauer und Temperatur) auf folgende Arten weiterreagieren kann:

1. unter Anlagerung des nucleophilen Substituenten und Beibehaltung der Konfiguration am C₃
2. unter Umlagerung und Inversion am C₃ zu 6 β -substituierten 3,5-Cyclosteroiden
3. unter Abspaltung eines Protons und Bildung des 3,5-Diens.

Ausserdem kann in Medien mit niedriger Dielektrizitätskonstante und mit genügend stark nucleophilen Reagenzien bimolekulare Substitution S_N2 mit Inversion am C₃ eintreten, bei der die π -Elektronen der 5,6-Doppelbindung nicht beteiligt sind.

Teils zur weiteren Aufklärung der Substitutionsreaktionen an 3 β -substituierten Δ^5 -Steroiden, teils in anderem Zusammenhang hatten verschiedene Forscher die Tosylate von 3 β -Hydroxy-cholesten-5 und 3 β -Hydroxy-pregnen-5 auch mit Dimethylamin umgesetzt. Die Ergebnisse, die grösstenteils ebenfalls von SHOPPEE et al. (10) ausgewertet worden waren, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Hier interessiert besonders die zuletzt genannte Umsetzung des 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylats mit Dimethylamin.

Im Gange seiner Arbeiten über die Konstitution des Steroidalkaloids Conessin erhielt R. D. HAWORTH, J. MCKENNA und G. G. WHITFIELD (18) ein Abbauprodukt, das sie als 3 β -Dimethylamino-pregnen-5 ansprachen und dessen Synthese sie zu Vergleichszwecken in Anlehnung an SHOPPEEs Arbeiten durchführen wollten.

Bei dieser Umsetzung machte HAWORTH die überraschende Beobachtung, dass er, im Gegensatz zur damaligen strengen Verallgemeinerung SHOPPEEs (1) (2), als einziges Produkt - wie er annehmen musste - 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 isolieren konnte (s. o.). Eine vollkommene Klärung ergab sich allerdings erst nach Darstellung der 3 β -Form auf anderem Wege (19).

Demnach schien hier ausschliesslich Inversion eingetreten zu sein, in gleicher Weise wie sie HAWORTH et al. (14) in Übereinstimmung mit SHOPPEE (1) bei den Umsetzungen der gesättigten Steroide 3 β -Hydroxy-allopregnan-tosylat (A.B. trans) und 3 β -Hydroxy-cholestan-tosylat (A.B. trans) mit Dimethylamin beobachtet hatten, die zu 3 α -Dimethylamino-allopregnan und 3 α -Dimethylamino-cholestan führten. Auch aus den in den Tabellen 1 und 2 aufgeführten HAWORTHschen Ergebnissen bei den Umsetzungen von 3 β -Hydroxy-cholesten-5-tosylat mit Ammoniak (14) (15) bzw. Dimethylamin (14) (15) sowie von 3 β -Hydroxy-pregnadien-5, 20-tosylat mit Methylamin (14), die zu α -, β - und Cycloform führt, geht hervor, dass die SHOPPEEsche Annahme in ihrer allgemeinen Form (2) nicht gültig sein konnte, worauf HAWORTH (20) bereits hinwies.

Tabelle 2 ⁺⁾

Ausgangsmaterial	Zusätze	3 α - Verb.	3 β - Verb.	i- Verb.	Dien
10,0 g Tosylat des 3 β -Hydroxy-cho- lesten-5 (14) (15)	-	4,0 g (52, 3%)	0,6 g (7, 9%)	-	-
12,0 g Tosylat des 3 β -Hydroxy-cho- lesen-5 (14)	p-Toluol- sulfon- säure	es wurde ein ähnliches Mischungs- verhältnis wie oben gewonnen			
5,0 g Tosylat des 3 β -Hydroxy-cho- lesten-5 (16)	p-Toluol- sulfon- säure	-	0,35 g (9, 2%)	-	0,045 g (13, 2%)
15,0 g Tosylat des 3 β -Hydroxy-cho- lesten-5 (17)	-	1,5 g (13, 1%)	0,82 g (7, 2%)	+	0,43 g (4, 2%)
0,32 g Tosylat des 3 β -Hydroxy- pregnen-5 (14) (15)	-	0,16 g (69, 3%)	-	-	-

+ = gefunden, aber keine Ausbeuten angegeben; - = nicht gefunden.

In Anbetracht der offensichtlichen Unstimmigkeiten, wie sie bei der Umsetzung des 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylats mit Dimethylamin nach HAWORTH (14) hervorgetreten waren, war es meine Aufgabe, hier die Verhältnisse in möglichst präziser Weise, u. a. unter Verwendung säulenchromatographischer Methoden, zu überprüfen. Auch sollte durch Zusätze von Lösungsmitteln mit hoher Dielektrizitätskonstante, als zur Ionensolvatation besonders befähigten Medien, wie Dimethylformamid (21) (D. K. = 37,6 (22)) festgestellt werden, ob die Reaktion, wie es SHOPPEE verlangt, im Verlauf und in den Ausbeuten beeinflusst werden könnte. Diäthylamin sollte als weiterer Reaktionspartner eingeführt werden.

⁺⁾ Bei den Ergebnissen der Tabelle 2 überraschen die stark schwankenden Ausbeuten, die nur zum Teil darauf beruhen dürften, dass Roh- und Reinsubstanzen ausgewertet wurden.

Schliesslich sollten Isomerisierungsversuche mit den beiden 3β -Dimethylamino- Δ^5 -steroiden, 3β -Dimethylamino-pregnen-5 und 3β -Dimethylamino-cholesten-5 unter Verwendung von Eisessig konz. Schwefelsäure durchgeführt werden. Da das Steroidalkaloid Conessin, dessen einzige Doppelbindung nicht mit aller Sicherheit in 5,6-Stellung anzunehmen ist (23), bei der Isomerisierung mit Eisessig konz. Schwefelsäure das kristallisierte Neoconessin mit verlagelter Doppelbindung lieferte (24), war ein positiver Ausfall des Isomerisierungsversuchs bei den beiden Modellsubstanzen beim Conessin zugunsten einer 5,6-Doppelbindung zu interpretieren.

B. Theoretischer Teil

I. Umsetzungen der p-Toluolsulfonsäureester von 3 β -Hydroxy- Δ^5 -steroiden mit sekundären aliphatischen Basen

1. 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat und Dimethylamin

Bei der Umsetzung von 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat (VI: R = C₂H₅, X = p-CH₃C₆H₄SO₃) ^{†)} mit Dimethylamin konnte zunächst nur 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 (VII: Y = (CH₃)₂N) isoliert werden. Zusätze von p-Toluolsulfonsäure und Methanol veränderten das Reaktionsergebnis nicht, d.h. es konnte auch dann nur 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 in geringer Ausbeute gefasst werden.

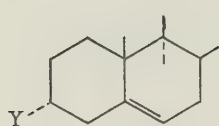
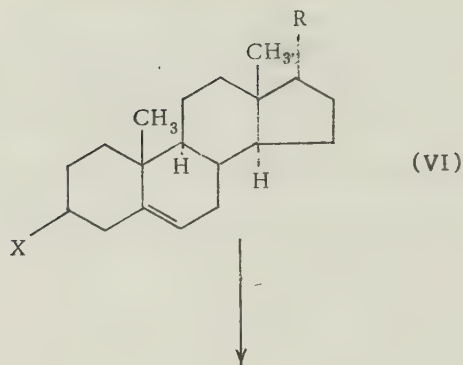
Bei allen diesen Versuchen waren nur Substanzmengen unter 1 g zur Umsetzung gelangt, entsprechend dem Versuch von HAWORTH (14), der 0,32 g einsetzte. Somit schienen die Befunde von HAWORTH (14), der ebenfalls nur die α -Form auffand, fürs erste bestätigt zu sein.

Im Laufe weiterer Versuche wurden grössere Substanzmengen, 2 g und mehr eingesetzt. Nach genauester Aufarbeitung und Trennung der Substanzen durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxyd (Merck) konnten 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 (VII: Y = (CH₃)₂N), 3 β -Dimethylamino-pregnen-5 (VIII: Y = (CH₃)₂N), 6 β -Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan (IX: Y = (CH₃)₂N) und Pregnadien-3,5 (X) im ungefähren Verhältnis 7:1:4:2 gefasst werden.

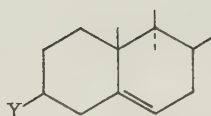
3 α -Dimethylamino-pregnen-5 lieferte keine Digitoninfällung, bei 3 β -Dimethylamino-pregnen-5 dagegen war die Digitoninfällung positiv (25).

Die Umsetzung von 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat und Dimethylamin verlief wie alle folgenden im Sinne des auf S. 13 gesagten über ein resonanzstabilisiertes Carbonium-Ion, bzw. in Form einer bimolekularen Reaktion (S_N2).

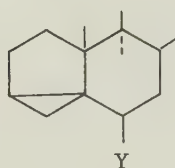
^{†)} Wiederholte Versuche, 3 β -Hydroxy-pregnen-5 mit p-Toluolsulfonsäurechlorid nach HAWORTH (14) umzusetzen, blieben erfolglos. Es konnte nur Ausgangsmaterial isoliert werden. Erst unter den auf S. 27 angegebenen, abgewandelten Versuchsbedingungen bildete sich das Tosylat des 3 β -Hydroxy-pregnen-5. Bemerkenswert war, dass der Schmelzpunkt des Tosylats um 20° höher lag, bei 133°, als der des Produkts von HAWORTH, das bei 111-113° schmolz. Die Substanz zeigte die für Tosylate in der Steroidreihe typische Zersetzung unter Violett-färbung, wenn sie geschmolzen in dem sich langsam abkühlenden Schwefelsäureapparat gelassen wurde. Der Drehwert unterschied sich, wenn auch nur um ungefähr 5°, von dem von HAWORTH angegebenen.



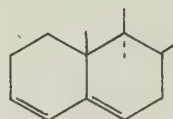
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

$R = C_2H_5, C_8H_{17}; \quad X = p-CH_3C_6H_4SO_3; \quad Y = (CH_3)_2N, (C_2H_5)_2N$

Als günstigstes Ionensolvatationsmittel für die Ausbildung des 3β -Seroidkations, bzw. des resonanzstabilisierten Carbonium-Ions, war Dimethylformamid durch vielfache Versuche ermittelt worden (21).

Der Zusatz von Dimethylformamid bei der Umsetzung von 3β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Dimethylamin erhöhte die Ausbeute an 3β -Dimethylamino-pregnen-5 auf mehr als das Doppelte und an 6β -Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan wesentlich, während die Ausbeuten an 3α -Dimethylamino-pregnen-5 und Pregnadien-3,5 weitgehend unverändert blieben. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Es zeigt sich demnach in Übereinstimmung mit der Erwartung, dass die Ausbeuten an zweien über das Carbonium-Ion entstehenden Verbindungen (β - und cyclo-Form) steigen, während jene an α -Form zwar auch hier dominiert, aber unverändert bleibt, nachdem die hohe Dielektrizitätskonstante des Dimethylformamids der Bildung von α -Form nicht förderlich ist, sie vielmehr, als in einer S_N2 -Reaktion entstanden, eher hemmen müsste.

Tabelle 3

Substanz	Ausbeuten ⁺⁾	
	ohne Dimethylformamid	mit Dimethylformamid
3 α -(CH ₃) ₂ N-Pregnen-5	23 %	22,4%
3 β -(CH ₃) ₂ N-Pregnen-5	3,4%	8,2%
6 β -(CH ₃) ₂ N-i-Pregnan	12,8%	13,8%
Pregnadien-3,5	7,1%	6,5%

2. 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat und Diäthylamin

Zuerst wurde 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat (VI: R = C₂H₅, X = p-CH₃C₆H₄SO₃) mit Diäthylamin ohne Zusatz von Dimethylformamid umgesetzt. Bei dieser Reaktion konnten nur 3 α -Diäthylamino-pregnen-5 (VII: Y = (C₂H₅)₂N) und 6 β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan (IX: Y = (C₂H₅)₂N) isoliert werden.

Erst nach Zusatz von Dimethylformamid konnte durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxyd (Merck) 3 β -Diäthylamino-pregnen-5 (VIII: Y = (C₂H₅)₂N) in kleiner Ausbeute gewonnen werden, während die Menge der Cycloform auf das vierfache anstieg, jene der α -Form aber praktisch unverändert blieb (Tabelle 4).

Tabelle 4

Substanz	Ausbeuten ⁺⁺⁾	
	ohne Dimethylformamid	mit Dimethylformamid
3 α -(C ₂ H ₅) ₂ N-Pregnen-5	14,2%	13,5 %
3 β -(C ₂ H ₅) ₂ N-Pregnen-5	-	0,12%
6 β -(C ₂ H ₅) ₂ N-i-Pregnan	6,8%	26,6 %
Pregnadien-3,5	-	-

Demnach gilt auch hier, was bereits oben bezüglich der Ausbeutesteigerung der über das Carbonium-Ion entstehenden Reaktionsprodukte gesagt wurde.

⁺⁾ Auf Tosylat und Reinsubstanzen berechnet.

⁺⁺⁾ Auf Tosylat und Reinsubstanzen berechnet.

3. 3β -Hydroxy-cholesten-5-tosylat und Dimethylamin

Um weitere vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurde 3β -Hydroxy-cholesten-5-tosylat (VI: $R = C_8H_{17}$, $X = p-CH_3C_6H_4SO_3$) mit Dimethylamin und Dimethylformamid umgesetzt. Die prozentualen Ausbeuten wurden in Tabelle 5 zusammengefasst.

Für die Reaktion von 3β -Hydroxy-cholesten-5-tosylat mit Dimethylamin ohne Dimethylformamidzusatz wurde die Arbeit von F. SORM, L. LABLER und V. CERNY (17) herangezogen.

Tabelle 5

Substanz	Ausbeuten ⁺⁾	
	ohne Dimethylformamid	mit Dimethylformamid
$3\alpha-(CH_3)_2N$ -Cholesten-5	13,1%	17,2%
$3\beta-(CH_3)_2N$ -Cholesten-5	7,2%	7,1%
$6\beta-(CH_3)_2N$ -i-Cholestan	+	13,1%
Cholestadien-3,5	4,2%	6,4%

+ = gefunden, aber keine Ausbeute angegeben

Die Erscheinungen korrespondieren mit denen in den Tabellen 3 und 4 niedergelegten Befunden, wenngleich weniger augenfällig, was möglicherweise auf die verschiedenen Bearbeiter zurückzuführen ist.

4. Trennung der bei den Umsetzungen von p-Toluolsulfonsäureestern der 3β -Hydroxy- Δ^5 -steroiden mit sekundären aliphatischen Aminen angefallenen Isomerengemische

Bei der Aufarbeitung der bei den Umsetzungen von p-Toluolsulfonsäureestern der 3β -Hydroxy- Δ^5 -steroiden mit sekundären aliphatischen Aminen angefallenen Isomerengemische bewährte sich das Ausfällen der Basen aus ätherischer Lösung mit ätherischer Salzsäure in Form ihrer Hydrochloride. Auf diese Weise liessen sich die Dien-Verbindungen abtrennen, die aus den ätherischen Filtraten der Hydrochloridfällung isoliert werden konnten.

Im Falle der Umsetzung von 3β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Dimethylamin konnte eine teilweise Isomerentrennung durch die verschiedene Löslichkeit der

⁺⁾ Auf Tosylat und Reinsubstanzen berechnet.

Basenhydrochloride in einerseits 3α -, andererseits 3β - und 6β -Verbindung erzielt werden, da bei der Umkristallisation des Rohprodukts der Basenhydrochloride 3α -Dimethylamino-pregnen-5-hydrochlorid weitgehend von den Hydrochloriden der 3β - und Cyclo-isomeren abgetrennt werden konnte.

Bei der Reaktion von 3β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Diäthylamin bildete das entstandene 6β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan ein Hydrochlorid, das in ätherischer Salzsäure ziemlich gut löslich war und je nach seinem mengenmässigen Anteil ganz oder teilweise in der ätherischen Salzsäure in Lösung blieb. Dementsprechend wurde bei der Chromatographie der in Freiheit gesetzten Basen des ätherunlöslichen Hydrochloridgemischs und bei der Aufarbeitung der Filtrate davon, u.U. nur in diesen, die Cycloverbindung gefunden.

Das Behandeln der Rohbasen mit ätherischer Salzsäure, d.h. deren Trennung in einen ätherlöslichen und einen ätherunlöslichen Anteil ersetzte wie gesagt jedoch keineswegs die säulenchromatographische Trennung der freien Basen; es konnte lediglich die Chromatographie durch die vorherige vollständige (z.B. der Dien-Verbindungen) oder teilweise Entfernung (z.B. des 6β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan) verschiedener Substanzen erleichtern.

5. Konfigurative Zuordnung der isolierten Verbindungen

Typisch für alle Derivate der i-Steroide (3,5-Cyclosteroiden) ist ihr positiver Drehwert (10)(11)(14)(17), während die Drehwerte der 3α - und 3β -Isomeren negativ sind und sich meistens nur um wenige Grade unterscheiden. Ausserdem sind die Cycloverbindungen häufig klare, zähflüssige Öle im Gegensatz zu den kristallinen 3α - und 3β -Verbindungen (10)(11)(14)(17).

Unter Berücksichtigung obiger Kriterien wurde das bei der Umsetzung von 3β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Dimethylamin isolierte farblose Öl mit positivem Drehwert, das isomer war mit 3α - und 3β -Dimethylamino-pregnen-5 (14)(15)(18)(19), als 6β -Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan bezeichnet.

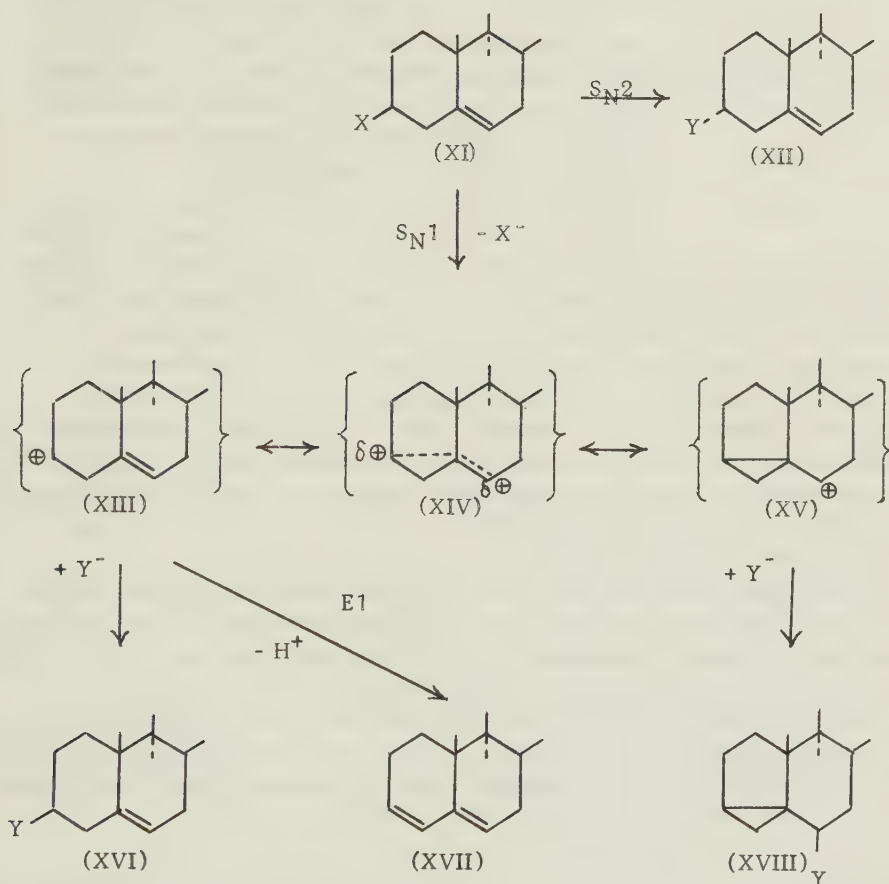
Versuche 3α - und 3β -Dimethylamino-pregnen-5 und 6β -Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan mit Digitonin (25) zu fällen ergaben, dass nur 3β -Dimethylamino-pregnen-5 mit Digitonin gefällt werden konnte. Die Fällbarkeit der 3β -Dialkylamino-steroiden mit Digitonin, die, hier in gleicher Weise wie bei den Hydroxy-steroiden, zur Konfigurationsbestimmung am C₃ herangezogen werden kann, hat zum ersten Mal im Falle des Steroidalkaloids Conessin A. BERTHO (23)(26) eine Entscheidung erlaubt. Allerdings sind auch einige Ausnahmen bekannt geworden (27)(28)(29)(30).

Der erfolglose Versuch, das bei der Umsetzung von 3β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Diäthylamin angefallene kristalline 3-Diäthylamino-pregnen-5, das einen negativen Drehwert besass, mit Digitonin zu fällen, wurde dahingehend interpretiert, dass es sich bei dieser Substanz um das 3α -Diäthylamino-pregnen-5 handeln musste. Die zweite, später isolierte kristalline Verbindung mit negativem Dreh-

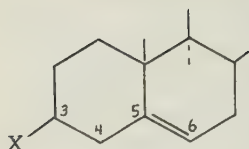
wert, ergab mit Digitonin eine Fällung und war demnach 3β -Diäthylamino-pregnen-5. Das neben dem 3α - und 3β -Diäthylamino-pregnen-5 entstandene farblose Öl, das einen positiven Drehwert aufwies und mit 3α - und 3β -Diäthylamino-pregnen-5 isomer war, wurde nach dem oben gesagten als 6β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan erkannt. Es liess sich erwartungsgemäss nicht mit Digitonin fällen.

Bei sämtlichen Cycloverbindungen wurde die Beobachtung gemacht, dass sie als freie Basen nicht unverändert aufbewahrt werden konnten. Auch sanken die Schmelzpunkte ihrer Hydrojodide im Laufe eines halben Jahres um 4° . Diese Erscheinung ist darauf zurückzuführen, dass im Molekül der Cycloverbindungen Spannungen auftreten, da die Ringebenen des Cyclopropan- und des Cyclopentanrings aufeinander fast senkrecht stehen.

II. Reaktionstheoretische Auswertung der experimentellen Ergebnisse



Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Annahme von SHOPPEE (1) (2) (4) (10), dass für die Bildung der 3β - (XVI) und 6β -3,5-Cycloform (XVIII), sowie für die Bildung der Diene (XVII), das durch monomolekulare Heterolyse entstandene 3β -Kation (XIII) verantwortlich ist, welches durch Übergreifen der π -Elektronen der 5,6-Doppelbindung des Steroidkerns unter Ausbildung eines Resonanzhybrids (XIII, XIV, XV) stabilisiert wird. Die Bildung des 3β -Kations wird durch das Homoallylsystem der C-Atome 3, 4, 5 und 6 des Steroidkerns erleichtert.



Homoallylsystem
der Δ^5 -Steroide

Das Homoallylsystem ist ausserdem für die Ausbildung des nicht klassischen Carbonium-Ions (XIV) verantwortlich (31) (32).

Die 3β - (XVI) sowie die 6β -3,5-Cycloverbindung (XVIII) entstehen nach dem S_N1 Mechanismus aus den mesomeren Grenzformen (XIII) und (XV). Daneben wird noch das Dien (XVII) aus der mesomeren Grenzform (XIII) nach dem E1 Mechanismus gebildet.

Was die Bildung der 3α -Verbindung betrifft, führte SHOPPEE (10) (s.S. 4) aus, dass in Medien mit niedriger

Dielektrizitätskonstante und mit genügend stark nucleophilen Substituenten bimolekulare Substitution S_N2 mit Inversion am C_3 eintritt. Nach vorliegenden Experimenten sind Dimethylamin und Diäthylamin genügend stark nucleophile Substituenten um eine bimolekulare Substitution mit Inversion am C_3 hervorzurufen. Wie aus den Ausbeuten der drei 3α -Verbindungen (XII) (3α -Dimethylamino-pregnen-5, 3α -Diäthylamino-pregnen-5 und 3α -Dimethylamino-cholesten-5) ersichtlich ist, bleibt der Zusatz des Ionensolvatationsmittels Dimethylformamid auf die nach S_N2 -Mechanismus verlaufende Substitution praktisch ohne Einfluss, obwohl sonst bimolekulare Substitutionen durch stark ionisierende Lösungsmittel eine gewisse Verzögerung erfahren.

Die Wirkung des ionensolvatisierenden Dimethylformamids war bei den Umsetzungen von Dimethylamin und Diäthylamin mit 3β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat jedoch sehr beachtlich. Die Ausbeute an 3β -Dimethylamino-pregnen-5 stieg beinahe um das Dreifache, während die Ausbeute an Cycloverbindung um die Hälfte anwuchs. Ein ähnliches Ergebnis konnte bei der Reaktion von 3β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Diäthylamin beobachtet werden. Hier konnte erst bei Zusatz von Dimethylformamid die 3β -Verbindung in geringer Ausbeute gefasst werden, während sich die Ausbeute an Cycloverbindung beinahe vervierfachte.

Eigenartig ist, dass bei der Umsetzung von 3β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Diäthylamin mit und ohne Zusatz von Dimethylformamid keine Pregnadien-3,5 gebildet wurde. Diese Tatsache sowie die geringe Ausbeute an 3β -Diäthylamino-pregnen-5 ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass im Diäthylamin das Stickstoffatom durch die Äthylgruppen stärker abgeschirmt ist als im Dimethylamin. Dadurch wird sowohl die Annäherung der Base an C_4 zur Übernahme eines Protons erschwert, als auch die Bildung des 3β -Diäthylamino-pregnen-5 aus dem mesomeren Kation (XIII).

Eigenartig ist, dass bei den Reaktionen des Tosylats des 3β -Hydroxy-pregnen-5 mit Dimethylamin und Diäthylamin und des Tosylats des 3β -Hydroxy-cholesten-5 mit Dimethylamin die thermodynamisch instabileren Konformationen der axialen 3α - und 6β -Isomeren begünstigter sind, als die sonst bevorzugten äquatorialen Stellungen der 3β - und 6α -Isomeren.

Bei den Umsetzungen an 3β -substituierten Δ^5 -Steroide bleibt bemerkenswert das eigenartige Nebeneinander dreier Reaktionsmechanismen (S_N1 , S_N2 , $E1$), die die Bildung vier verschiedener Substanzen veranlassen können. Ob alle und in welchem mengenmässigen Ausmass die vier Verbindungen jeweils gebildet werden, ist auch von den jeweiligen Reaktionspartnern abhängig. Jedenfalls sind die von SHOPPEE et al. besonders herausgestellten Prinzipien nicht allein dominierend.

III. Ultrarot-Absorption der 3-Dialkylamino- Δ^5 -Steroide und 6-Dialkylamino-i-steroide

Einen wertvollen Beitrag über die olefinische C-H Schwingung in verschiedenen einfach ungesättigten Steroiden lieferten P. BLADON et al. (33)

In den Sammelwerken von K. DOBRINER et al. (34) und H. M. HERSHENSON (35) werden substituierte Δ^5 -Steroide aufgeführt, die in dem Frequenzbereich von $3000-700\text{ cm}^{-1}$ genauestens untersucht wurden. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Substanzen, die Sauerstoff enthalten, z.B. als Hydroxyl- oder Ketogruppen.

Veröffentlichungen über Cholesten-5- und Pregnen-5-Derivate mit stickstoffhaltigen Substituentengruppen stammen von R. D. HAWORTH et al. (18) (19).

C. W. SHOPPEE und G. H. R. SUMMERS (5) erwähnen IR-Spektren, die von 3,5-Cyclo-cholestan (36) und von verschiedenen 6-Methoxy-3,5-cyclo-steroiden (37) aufgenommen wurden. Alle untersuchten Substanzen zeigten Banden zwischen $1010-1020\text{ cm}^{-1}$ und bei 890 cm^{-1} . Die Bande bei 890 cm^{-1} konnte durch Untersuchung vergleichbaren Materials den Deformationsschwingungen des Cyclopropanrings, die Banden bei $1010-1020\text{ cm}^{-1}$ dem alkylsubstituierten Cyclopropanring (38) (39) (40) zugeordnet werden.

In einer vergleichenden Aufstellung wurden von mir die im vorausgehenden Kapitel beschriebenen 3-Dialkylaminobasen der Cholesten-5- und Pregnen-5-Reihe, sowie der 3,5-Cyclo-cholestan- und 3,5-Cyclo-pregnan-Reihe untersucht.

Alle Ultrarot-Absorptionsmessungen wurden an festen Substanzen durchgeführt unter Anwendung von KBr-Presslingen, im öligen Zustand in Form von Filmen. Es wurde ein Perkin-Elmer Ultrarot-Spektrometer mit NaCl-Prisma verwendet.

1. Olefinische C-H-Schwingungen in Δ^5 -Steroiden

Wie aus den Aufstellungen ersichtlich ist, lieferten alle aufgeführten Substanzen die für trisubstituierte Äthylenderivate typischen starken bis mittelstarken Banden im Bereich von $790-850\text{ cm}^{-1}$ (33). Zur weiteren Erkennung von olefinischen Doppelbindungen wurde hier nicht auf die Spektralbereiche $1660-1670\text{ cm}^{-1}$ und $3000-3100\text{ cm}^{-1}$ eingegangen, da sie nicht eindeutig genug erschienen (18) (19) (33)

Substanz	790-850 cm^{-1}		
	Eigene Messungen		Angaben der Literatur
$3\alpha\text{-(CH}_3)_2\text{N-Cholesten-5}$	st. 797	m. 824	790 827 (18)
$3\alpha\text{-(CH}_3)_2\text{N-Pregnen-5}$	st. 791	m. 814	794 826 (18)
$3\alpha\text{-(C}_2\text{H}_5)_2\text{N-Pregnen-5}$	st. 801	m. 820	
$3\beta\text{-(CH}_3)_2\text{N-Cholesten-5}$	st. 799	st. 834	796 827 (19)
$3\beta\text{-(CH}_3)_2\text{N-Pregnen-5}$	st. 796	m. 827	797 829 (19)
$3\beta\text{-(C}_2\text{H}_5)_2\text{N-Pregnen-5}$	m. 800	schw. 830	

2. C-C Schwingungen der i-Steroide

Die Ultrarotabsorption der Dialkylamino-Derivate des 3,5-Cyclo-cholestan und 3,5-Cyclo-pregnan lieferte Spektren, die weitgehend mit den allgemeinen Angaben in der Literatur übereinstimmten.

M.L. JOSIEN (37) (39) hielt die Bande bei 890 cm^{-1} für ein gut erkennbares Charakteristikum des Cyclopropanrings in i-Steroiden. Die unten aufgeführten Substanzen weisen alle Banden in dem angegebenen Bereich auf, aber als besonders hervorstechend können sie nicht bezeichnet werden.

J.M. DERFER, E.E. PICETT und C.E. BOORD (38) erwähnten eine Bande mit der mittleren Lage bei 866 cm^{-1} , die nicht immer als starke Bande auftrat. Die im folgenden angegebenen Substanzen weisen alle eine schwache bis mittelstarke Bande auf, die allerdings um etwa 20 cm^{-1} tiefer lag.

Verschiedene Forscher (38) (41) (42) (43) (44) (45) (46) fanden bei allen von ihnen untersuchten Cyclopropanderivaten Banden bei $1017\text{--}1048\text{ cm}^{-1}$, bzw. $1010\text{--}1020\text{ cm}^{-1}$. Die unten genannten Substanzen lieferten Banden in dem Bereich $1017\text{--}1048\text{ cm}^{-1}$, die alle, bis auf die Banden beim $6\beta\text{-Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan}$, stark ausgeprägt waren.

Substanz	845-855 cm^{-1}	855-895 cm^{-1}	1020-1040 cm^{-1}
$6\beta\text{-Dimethylamino-3,5-cyclo-cholestan}$	m. 854	m. 895	st. 1024 st. 1037
$6\beta\text{-Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan}$	schw. 846	schw. 885	st. 1027 m. 1039
$6\beta\text{-Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan}$	m. 845	m. 889	schw. 1022 m. 1035

3. Dimethylamino- und Diäthylaminogruppe in Δ^5 -Steroiden und i-Steroiden

Nach L.J. BELLAMY (47) sollte die an Stickstoff gebundene CH_3 -Gruppe eine ziemlich charakteristische Absorptionsbande bei 1375 cm^{-1} aufweisen. Die meisten untersuchten Substanzen, bei denen es sich um einfache Moleküle handelte, absorbierten aber bei $1430\text{-}1460\text{ cm}^{-1}$. Die Banden waren nicht sehr ausgeprägt und ihr Wert wurde noch dadurch vermindert, dass ein grosser Teil anderer stickstoffhaltiger Verbindungen ebenfalls im Bereich $1400\text{-}1430\text{ cm}^{-1}$ schwach absorbierte. BELLAMY kam zu dem Schluss, dass trotz der konstanten Frequenz der CH_3 -Deformationsschwingung, wenn sie an Stickstoff gebunden ist, die CH_3 -N-Schwingung zu schwach oder zu veränderlich ist, um eine eindeutige Zuordnung zu ermöglichen.

In einer Fussnote machte der Übersetzer des Werks von BELLAMY, Dr. W. BRÜGEL, darauf aufmerksam, dass er bei verschiedenen N-alkylierten Ringaminen eine Bande oder Bandengruppen im Bereich $2720\text{-}2820\text{ cm}^{-1}$ beobachten konnte. Auf diese Banden hatten H. VOETTER und H. TSCHAMLER (48) zuerst hingewiesen.

Im Gegensatz zu den Schlussfolgerungen von BELLAMY konnte festgestellt werden, dass die untersuchten Substanzen, die eine Dimethylamino- bzw. eine Diäthylaminogruppe am C_3 des Δ^5 -Steroidkerns besitzen, mittelstarke oder schwache Banden oder Schultern in den Frequenzbereichen $1365\text{-}1385\text{ cm}^{-1}$ und $1425\text{-}1455\text{ cm}^{-1}$ aufweisen.

Alle Verbindungen der am C_3 substituierten Δ^5 -Steroide, sowohl α - als auch β -Form, zeigen ihre R_2N -Banden, mehr oder weniger stark ausgeprägt, auf der niederfrequenten Seite der bei $1455\text{-}1470\text{ cm}^{-1}$ liegenden kräftigen CH_2 -Gerüstschwingungsbande.

Alle 3α -substituierten Δ^5 -Steroide haben ihre R_2N -Banden an der niederfrequenten Seite der bei $1360\text{-}1375\text{ cm}^{-1}$ stark ausgebildeten CH_2 -Gerüstschwingungsbande.

Alle 3β -substituierten Δ^5 -Steroide haben ihre R_2N -Banden an der niederfrequenten Seite der bei $1375\text{-}1390\text{ cm}^{-1}$ stark ausgebildeten CH_2 -Gerüstschwingungsbande.

Bei den i-Steroiden zeigt nur das 6β -Dimethylamino-3,5-cyclo-cholestan Schultern in den Bereichen $1365\text{-}1385\text{ cm}^{-1}$ und $1425\text{-}1455\text{ cm}^{-1}$.

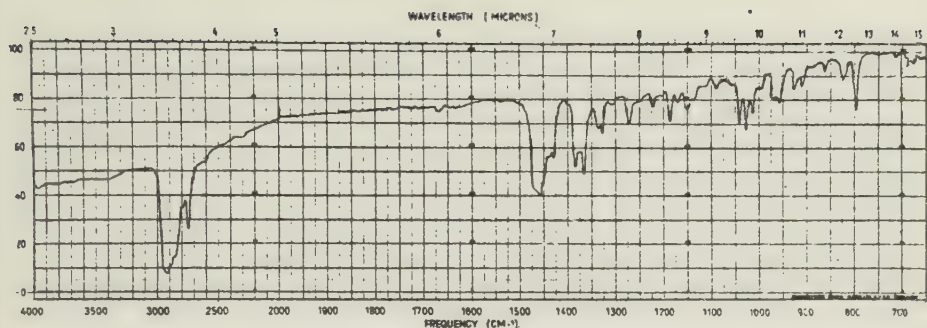
In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von BRÜGEL treten im Bereich $2725\text{-}2870\text{ cm}^{-1}$ R_2N -Bandengruppen verschiedener Stärke auf, die nicht nur bei den am C_3 -substituierten Δ^5 -Steroiden, sondern auch bei den am C_6 -substituierten i-Steroiden zu beobachten sind.

Als spezifisch für R_2N -Gruppen kann nach vorliegenden Versuchen nur der Bereich 2725-2800 cm^{-1} angesehen werden, denn auch das 3 β -Acetoxy-cholestan zeigt eine gut ausgeprägte kleine Bande bei 2820 cm^{-1} , die aber eine CH_2 -Gerüstschwingungsbande darstellt.

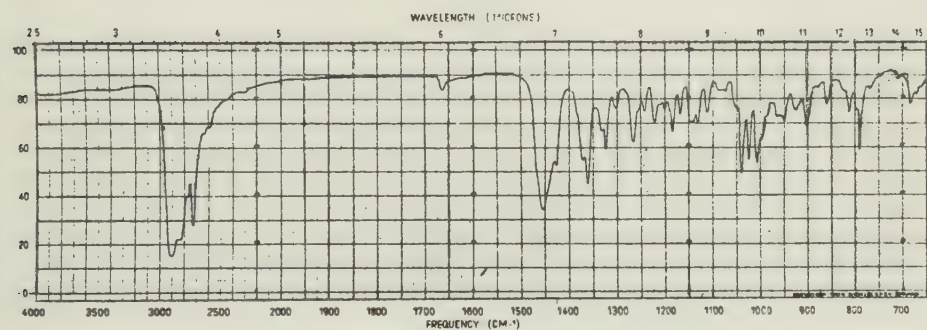
Substanz	1365-1385 cm^{-1}
3 α -Dimethylamino-cholesten-5	m. 1384
3 α -Dimethylamino-pregnen-5	Schulter 1371
3 α -Diäthylamino-pregnen-5	Schulter 1385
3 β -Dimethylamino-cholesten-5	m. 1378
3 β -Dimethylamino-pregnen-5	Schulter 1366
3 β -Diäthylamino-pregnen-5	schw. 1368
6 β -Dimethylamino-3,5-cyclo-cholestan	Schulter 1380
6 β -Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan	-
6 β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan	-

Substanz	1425-1455 cm^{-1}
3 α -(CH_3) ₂ N-Cholesten-5	schw. 1430, Schulter 1440
3 α -(CH_3) ₂ N-Pregnen-5	Schulter 1426, Schulter 1445
3 α -(C_2H_5) ₂ N-Pregnen-5	schw. 1437, Schulter 1455
3 β -(CH_3) ₂ N-Cholesten-5	Schulter 1425, Schulter 1442
3 β -(CH_3) ₂ N-Pregnen-5	schw. 1434, Schulter 1449
3 β -(C_2H_5) ₂ N-Pregnen-5	m. 1438, Schulter 1450
6 β -(CH_3) ₂ N-i-Cholestan	- Schulter 1460
6 β -(CH_3) ₂ N-i-Pregnan	- -
6 β -(C_2H_5) ₂ N-i-Pregnan	- -

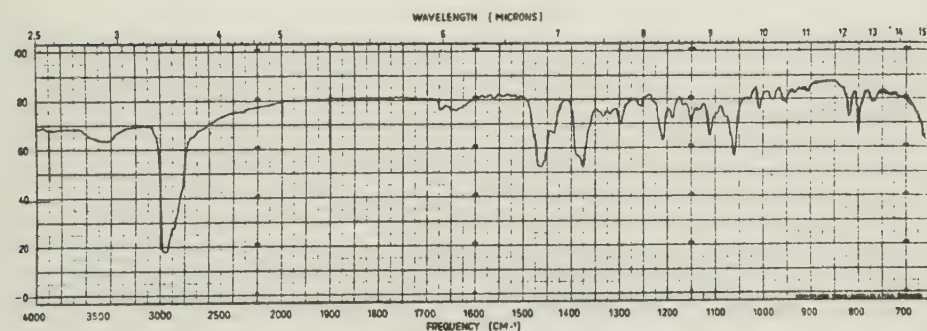
Substanz	2725-2870 cm ⁻¹
3 α -(CH ₃) ₂ N-Cholesten-5	m. 2745, Sch. 2800, Sch. 2850
3 α -(CH ₃) ₂ N-Pregnen-5	m. 2725, Sch. 2780, Sch. 2840
3 α -(C ₂ H ₅) ₂ N-Pregnen-5	- Sch. 2810, Sch. 2860
3 β -(CH ₃) ₂ N-Cholesten-5	- schw. 2780, Sch. 2870
3 β -(CH ₃) ₂ N-Pregnen-5	m. 2735, Sch. 2795, Sch. 2830
3 β -(C ₂ H ₅) ₂ N-Pregnen-5	- st. 2760, Sch. 2820
6 β -(CH ₃) ₂ N-i-Cholestan	- st. 2770, schw. 2820
6 β -(CH ₃) ₂ N-i-Pregnan	st. 2735, schw. 2785, schw. 2840
6 β -(C ₂ H ₅) ₂ N-i-Pregnan	- Sch. 2790, schw. 2860



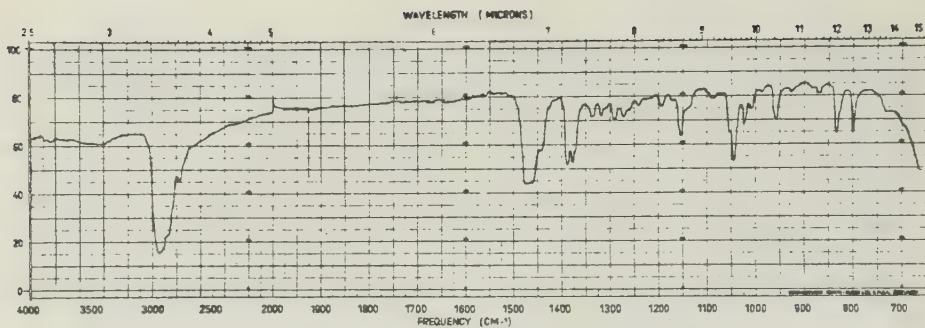
3 α -Dimethylamino-cholesten-5



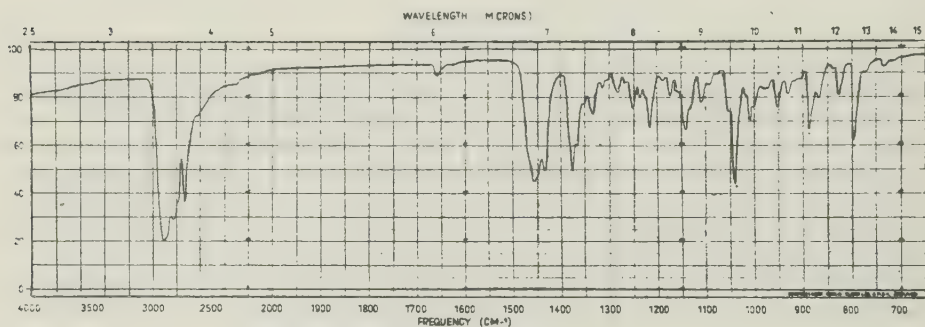
3 α -Dimethylamino-pregnen-5



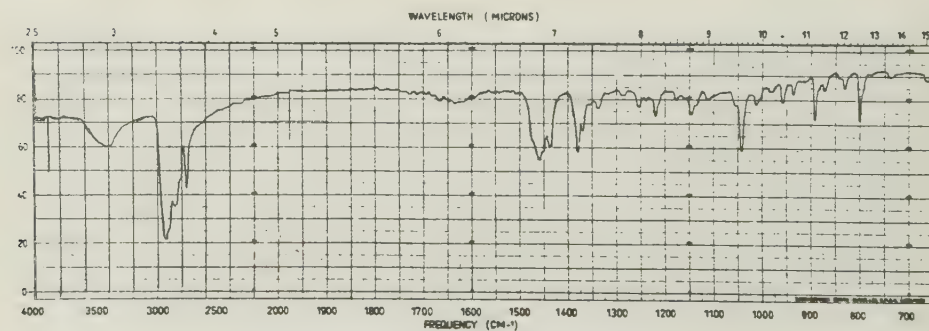
3 α -Diethylamino-pregnen-5



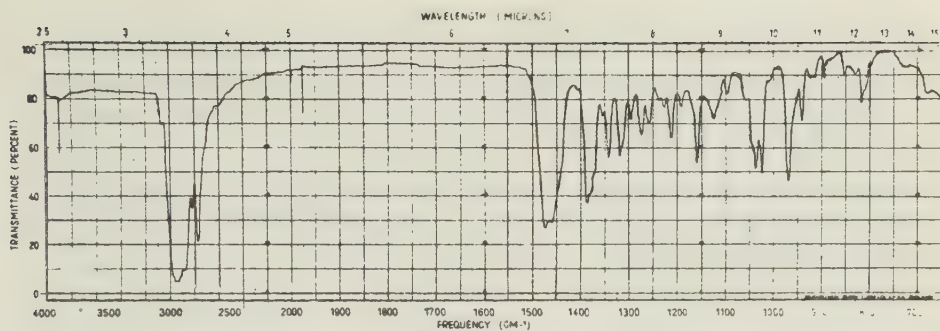
3β-Dimethylamino-cholesten-5



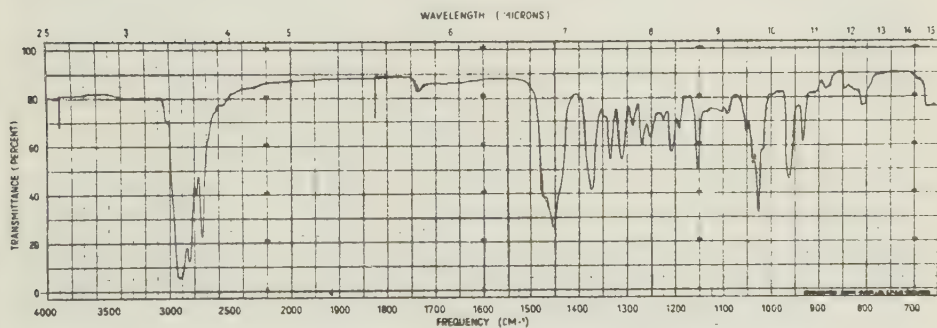
3β-Dimethylamino-pregnen-5



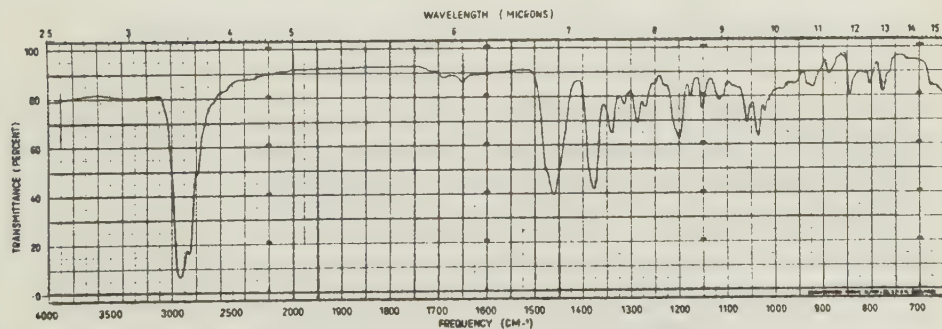
3β-Diethylamino-pregnen-5



6β -Dimethylamino-3,5-cyclo-cholestan



6β -Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan

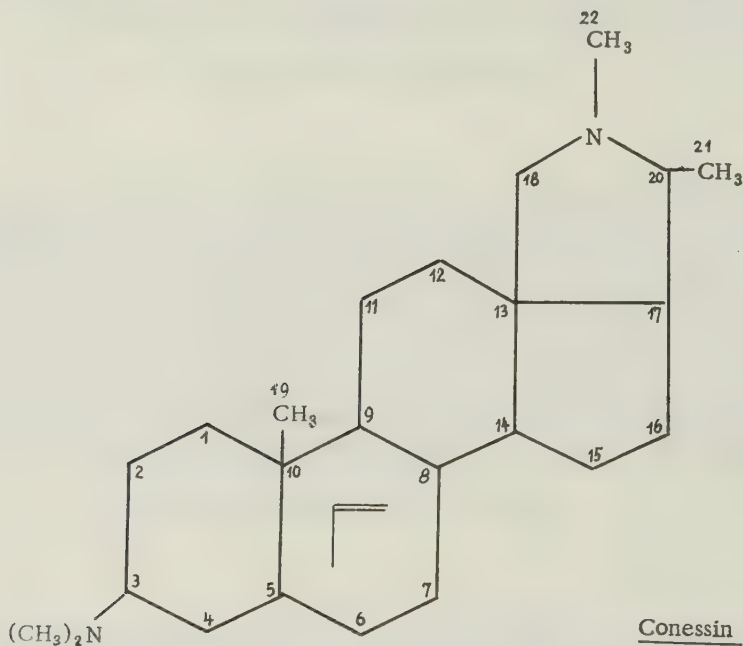


6β -Diethylamino-3,5-cyclo-pregnan

IV. Beiträge zur Charakterisierung der Conessin-Doppelbindung

Im Laufe der letzten Jahre wurde die Konstitution des Kurchi-Alkaloids Conessin von verschiedenen Forschern im wesentlichen aufgeklärt; es handelt sich um eine ditertiäre Base mit Steroidgerüst.

Die von A. BERTHO (26) (49) und R. D. HAWORTH (50) für das Conessin vorgeschlagenen Formeln unterscheiden sich in der Anordnung des Heterocyclus und in der Lage der Doppelbindung.



Nachdem die Angliederung des Heterocyclus von verschiedenen Seiten im Sinne von HAWORTH entschieden worden war, verblieb die Aufgabe, neues Material zur Charakterisierung der Conessin-Doppelbindung beizutragen.

Nach BERTHO befindet sich die Doppelbindung im Conessin in 7, 8-Stellung, nach HAWORTH in 5, 6-Stellung des Steroidkerns. Für beide Auffassungen liessen sich experimentelle Belege anführen. Zugunsten der 7, 8-ständigen Doppelbindung sei hier nur die Isomerisierung des Conessins erwähnt (23) (49).

Conessin liess sich durch konz. Schwefelsäure und Eisessig, bzw. durch konz. Schwefelsäure allein, zum kristallisierten Neo- und zum sirupösen Isoconessin isomerisieren (24).

Während der Hofmann-Abbau der diquartären Base des Conessins zum Apoconessin (51) ausserordentlich leicht erfolgt, liessen sich die diquartären Basen des Iso- und Neoconessins unter vergleichbaren Bedingungen nicht abbauen (52). HAWORTH berichtete über die Darstellung des Neoconessimethin aus Neoconessin, in dem lediglich der Heterocycclus geöffnet wurde (53).

Diese Ergebnisse werden nur dann verständlich, wenn in den beiden Isomeren eine Verschiebung der Doppelbindung nach 8,9- oder 8,14-Stellung angenommen wird. Eine derartige Verschiebung der Doppelbindung ist für Δ^7 -Stenylverbindungen typisch, während Δ^5 -Steroide bekanntermassen lediglich in Isosteroide mit 3,5-Brückenbindung übergehen. Die Ausbildung eines konjugierten Systems in 3,4-, 5,6-Stellung, wie es im Apoconessin (50) vorgefunden wurde, wäre damit unmöglich und der Abbau erschwert.

Das IR-Spektrum des Neoconessins macht die Gegenwart einer tetrasubstituierten Äthylengruppe wahrscheinlich (23) (54), welche nur in 8,9- oder 8,14-Stellung formuliert werden könnte. Auch liessen sich Neoconessin und Isoconessin nicht hydrieren, was für $\Delta^{8(9)}$ - und $\Delta^{8(14)}$ -Steroide typisch ist.

1. Isomerisierungsversuche an Modellsubstanzen

Der Versuch von R. D. HAWORTH, L. H. C. LUNTS und J. MCKENNA (15) 3β -Dimethylamino-cholesten-5 als Modellsubstanz in analoger Weise wie Conessin mit konz. Schwefelsäure und Eiseisig bei 0° zu isomerisieren, lieferte keine eindeutigen Produkte. Das Misslingen des Versuchs wurde auf die geringe Löslichkeit des 3β -Dimethylamino-cholesten-5 in dem sauren Medium zurückgeführt. Dieses Ergebnis sprach gegen eine 5,6-ständige Doppelbindung im Conessin, da bis dahin keine positiven Isomerisierungsversuche an entsprechenden Verbindungen mit 5,6-Doppelbindungen gelungen waren.

2. Wiederholung des Isomerisierungsversuchs von HAWORTH mit 3β -Dimethylamino-cholesten-5

Bei der Wiederholung des Isomerisierungsversuchs von HAWORTH et al. (15) mit konz. Schwefelsäure und Eiseisig bei 0° an 3β -Dimethylamino-cholesten-5 konnte nur ein geringer Anteil der eingesetzten Substanz unverändert zurückgewonnen werden. Der Versuch bestätigt also im wesentlichen die Ergebnisse von HAWORTH et al.,

3. Isomerisierungsversuch mit 3β -Dimethylamino-pregnen-5

Als weitere Modellsubstanz wurde 3β -Dimethylamino-pregnen-5 der Isomerisierung mit konz. Schwefelsäure und Eiseisig bei 0° unterworfen. Das Reaktionsprodukt war als freie Base ein Öl im Gegensatz zum kristallinen Ausgangsmaterial. Die chromatographische Aufarbeitung der Rohbase lieferte zwei verschiedene

Substanzen als Öle, deren Hydrojodide nach ihren einwandfreien Analysen die Hydrojodide isomerer Basen sein mussten. Ein Mischschmelzpunkt der beiden Basen-Hydrojodide ergab eine ausgeprägte Depression. Als weiterer Beweis der gegliederten Isomerisierung wurden Mischschmelzpunkte der beiden Basen-Hydrojodide mit 3α -Dimethylamino-pregnen-5-hydrojodid, 3β -Dimethylamino-pregnen-5-hydrojodid und 6β -Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan-hydrojodid durchgeführt, die alle bedeutende Depressionen lieferten.

Die beiden bei der Isomerisierung angefallenen Basen konnten im Gegensatz zum 3β -Dimethylamino-pregnen-5 nicht mit Digitonin gefällt werden.

Da die IR-Spektren der beiden Isomerisierungsprodukte als freie Basen nicht zufriedenstellend ausfielen, wurden sie auch als Hydrojodide untersucht. Die IR-Spektren beider Substanzen waren als freie Basen und als Hydrojodide nicht identisch, aber sehr ähnlich.

Die IR-Absorptionsmessungen beider Substanzen als freie Basen und als Hydrojodide zeigten weder die beiden für die 5,6-Doppelbindung im Steroidkern charakteristischen Banden bei $790-850\text{ cm}^{-1}$, noch die für die R_2N -Gruppe der 3α - und 3β -Form charakteristischen Banden bzw. Schultern an der stark ausgeprägten CH_2 -Gerüstschwingungsbande bei $1360-1470\text{ cm}^{-1}$ (s. S. 18). Jedoch war im IR-Spektrum der freien Basen die für R_2N -Gruppen typische Bande im Bereich $2725-2800\text{ cm}^{-1}$ vorhanden.

Die IR-Spektren beider Isomerisierungsprodukte weisen darauf hin, dass die 5,6-Doppelbindung des Ausgangsmaterials in den entstandenen Isomeren nicht mehr vorhanden ist. Die für R_2N -Gruppen typische Bande bei $2725-2800\text{ cm}^{-1}$ sagt aus, dass beide Isomerisierungsprodukte eine Dimethylaminogruppe besitzen. Da die Banden bzw. Schultern an der stark ausgeprägten CH_2 -Gerüstschwingungsbande bei $1360-1470\text{ cm}^{-1}$, die für am C_3 des Steroidkerns sitzenden R_2N -Gruppen als charakteristisch bezeichnet wurden, fehlen, ist es wahrscheinlich, dass die Dimethylaminogruppe nicht mehr an dem C_3 des Steroidkerns sitzt.

Beide Isomerisierungsprodukte können weder als freie Basen, noch als Hydrojodide unverändert längere Zeit aufbewahrt werden. Diese Tatsache, die an die als freie Basen und als Hydrojodide ebenso unbeständigen 6β -Dialkylamino-3,5-cyclosteroide erinnert, zusammen mit den typischen R_2N -Gruppenbanden bei $2725-2800\text{ cm}^{-1}$ können als Hinweis dienen, dass die Dimethylaminogruppe vom C_3 an das C_6 des Steroidkerns gewandert ist (s. S. 25). Eine endgültige Entscheidung kann aber nicht getroffen werden.

So weit aus Literaturangaben zu entnehmen ist, lassen sich Verbindungen der Δ^5 -Steroidreihe unter den von mir angewandten Bedingungen nicht isomerisieren. Der hier beschriebene Isomerisierungsversuch mit 3β -Dimethylamino-pregnen-5 ist also der erste Fall in der Δ^5 -Steroidreihe, der mit Sicherheit zu Isomerisierungsprodukten führte.

C. Experimenteller Teil

I. Verbesserte Darstellung des 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylats

1.0 g des nach der Vorschrift von HUANG-MINLON (55) aus Pregnenolon dargestellten 3 β -Hydroxy-pregnen-5 wurde warm in 2 ccm trockenem Pyridin gelöst und mit 1.75 g p-Toluol-sulvonsäure-chlorid versetzt. Nach einiger Zeit kristallisierte die Reaktionslösung zu einem Kristallbrei, der 24 Stunden auf 30° gehalten wurde. Es wurden dann noch 1,34 ccm Pyridin zugegeben und der Kristallbrei warm in Lösung gebracht. Es bildeten sich zwei Schichten, beim Erkalten wurde die Lösung wieder kristallin. Der Kristallbrei wurde noch weitere 2 Stunden auf 30° gehalten, bis er mit dest. Wasser verdünnt wurde. Nach 1 Stunde wurde abfiltriert und mit dest. Wasser solange gewaschen bis der Rückstand nicht mehr nach Pyridin roch. Die kristalline Substanz wurde über Diphosphorpentoxyd getrocknet und aus Petroläther(40-60°)/Äther (1:1) umkristallisiert. 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat kristallisierte in Nadeln, Schmp. 133° (nach einiger Zeit zer setzte sich die Substanz unter Violett färbung) ((14): Schmp. 111-113°, $[\alpha]_D = -52^\circ$ (CHCl₃)). Ausbeute: 1,32 g = 87,5% d. Th.. Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

3.732 mg Subst., 10.040 mg CO₂, 2.880 mg H₂O.

C₂₈H₄₀O₃S (456.7)

Ber. C 73.64 H 8.83

Gef. C 73.41 H 8.63

Drehwertsbestimmung:

514.4 mg 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat in 10 ccm Chloroform, 1 dm Rohr:

$$[\alpha]_D^{25} = -47.5^\circ \pm 2^\circ$$

II. Umsetzung von 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Dimethylamin

a. Nacharbeitung des Versuchs von R.D. HAWORTH

3 α -Dimethylamino-pregnen-5

In ein Bombenrohr, das mit einer Kohlensäure / Aceton-Kältemischung auf -60° abgekühlt war, wurden auf 200 mg 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat ungefähr 7 ccm Dimethylamin (aus 15 g KOH und 20 g Dimethylammoniumhydrochlorid) einkondensiert. Nach 18½ stdg. Erhitzen auf 100° war die Reaktionslösung hellgelb und klar. Das überschüssige Dimethylamin wurde im Vakuum abgezogen.

Der kristalline Rückstand wurde mit 2n NaOH und Äther behandelt, die alkalische Wasserschicht wurde noch zweimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden bis zur Neutralreaktion mit dest. Wasser gewaschen und über Pottasche getrocknet. Nach Abgießen der Ätherlösung wurde der Pottasche-Rückstand noch zweimal mit über Pottasche aufbewahrtm Äther behandelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden im Vakuum eingengt, zurück blieb ein rotgelbes Öl, das in Aceton aufgenommen wurde. In minimaler Ausbeute (nur wenige Milligramme nach dreimaligem Umkristallisieren) kristallisierte 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 in Blättchen, Schmp. 132° ((10): Schmp. 132°, $[\alpha]_D = -38^\circ$, (14): Schmp. 130°). Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

4.258 mg Subst., 13.05 mg CO₂, 4.39 mg H₂O.
 5.191 mg Subst., 0.202 ccm N₂ bei 25° und 747 Torr.
 C₂₃H₃₉N (329.6)

Ber.	C 83.82	H 11.93	N 4.25
Gef.	C 83.64	H 11.54	N 4.38

Drehwertsbestimmung:

461.8 mg 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 in 10 ccm Chloroform, 1 dm Rohr:

$$[\alpha]_D^{25} = -48.9^\circ \pm 1.5^\circ$$

3 α -Dimethylamino-pregnen-5-hydrochlorid

Eine ätherische Lösung von 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 wurde mit ätherischer Salzsäure versetzt. Der sofort ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 245° (Zers., Braunfärbung ab 230°). Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

3.790 mg Subst., 9.490 mg CO₂, 3.680 mg H₂O.
 4.511 mg Subst., 0.155 ccm N₂ bei 24° und 714 Torr.
 C₂₃H₃₉N·HCl·2H₂O (402.1)

Ber.	C 68.71	H 11.03	N 3.48
Gef.	C 68.33	H 10.86	N 3.71

b. Eigene Versuchsführung

3 α -Dimethylamino-pregnen-5, 3 β -Dimethylamino-pregnen-5, 6 β -Dimethylamino-3, 5-cyclo-pregnan und Pregnadien-3, 5

In ein Bombenrohr wurden auf 5 g 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat 25 ccm Dimethylamin einkondensiert. Nach 17stdg. Erhitzen auf 100° war die Reaktionslösung hellgelb und durchsichtig klar. Das überschüssige Dimethylamin wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit 2n NaOH und Äther behandelt. Die alkalische Wasserschicht wurde zweimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden bis zur Neutralreaktion mit dest. Wasser gewaschen und 12 Stunden über Pottasche getrocknet. Nach Abgiessen der Ätherlösung wurde der Pottasche-Rückstand noch zweimal mit über Pottasche aufbewahrtem Äther behandelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden auf dem Dampfbad eingengt und mit trockener ätherischer Salzsäure versetzt. Der sofort ausgefallene Niederschlag wurde nach 12stdg. Stehen im Eisschrank abfiltriert.

Aufarbeitung der ätherunlöslichen HCl-Salze

Es fielen 3 g HCl-Salz-Rohsubstanz an, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 0,88 g 3 α -Dimethylamino-pregnen-5-hydrochlorid lieferten, Schmp. 245° (Zers., Braunfärbung ab 230°). Ein Mischschmelzpunkt mit der oben als 3 α -Dimethylamino-pregnen-5-hydrochlorid bezeichneten Substanz ergab keine Depression. Sämtliche Mutterlaugen wurden vereinigt im Vakuum eingengt und getrocknet. Der Rückstand wurde mit 2n NaOH und Äther behandelt. Die wässrige Ätherschicht wurde zweimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden bis zur Neutralreaktion mit dest. Wasser gewaschen und über Pottasche getrocknet. Die Ätherlösung wurde abfiltriert und der Salzurückstand noch zweimal mit über Pottasche aufbewahrtem Äther behandelt. Die vereinigten Ätherfraktionen wurden auf dem Dampfbad eingengt und im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Basenrückstand (1,58 g) wurde an 50 g Aluminiumoxyd (Merck) chromatographiert; es wurden jeweils 25 ccm Fraktionen aufgefangen. Alle Substanzen, deren Schmelzpunkte die Chromatographieaufstellung enthält, wurden aus Aceton umkristallisiert.

Das farblose Öl aus Fraktion Nr. 1 wurde in Äther aufgenommen und mit ätherischer Salzsäure versetzt. Der sofort ausgefallene Niederschlag wurde nach 12stdg. Stehen im Eisschrank abfiltriert. Es fielen 0,55 g Rohsubstanz an, die aus Aceton umkristallisiert wurden. 6 β -Dimethylamino-3, 5-cyclo-pregnan-hydrochlorid kristallisierte in Nadeln, Schmp. 215° (Zers., Sintern ab 210°). Die Analysesubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

3.960 mg Subst., 10.37 mg CO₂, 3.80 mg H₂O.
 2.069 mg Subst., 0.075 ccm N₂ bei 29° und 749 Torr.
 C₂₃H₃₉N · HCl · H₂O (384,0)

Ber. C 71.93 H 11.03 N 3.65
 Gef. C 71.46 H 10.74 N 4.05

Nr.	Lösungsmittel	Bemerkungen
1	Pentan/Benzol (1:1)	farbloses Öl (Hauptmenge)
2	"	Festschubstanz und wenig Öl
3	"	Festschubstanz, Schmp. 132°
4-13	"	Festschubstanz, Schmp. 132°
14	Benzol	Festschubstanz, Schmp. 132°
15-17	"	Festschubstanz, Schmp. 132°
18	Benzol/Äther (1:)	Schmiere
19	"	Schmiere und Festschubstanz, Schmp. 96-115°
20	"	Festschubstanz, Schmp. 118°
21-28	"	Festschubstanz, Schmp. 118-119°
29	Äther	Ölschubstanz
30	"	nichts mehr

Eine Substanzprobe 6β-Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan-hydrochlorid wurde mit 2n NaOH und Äther behandelt. Die Ätherlösung wurde mit dest. Wasser bis zur Neutralreaktion gewaschen und über Pottasche getrocknet. Die ätherische Lösung wurde im Vakuum eingedunstet, zurück blieb das 6β-Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan als farbloses Öl. Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxid getrocknet.

1.977 mg Subst., 6.012 mg CO₂, 2.090 mg H₂O.
 4.248 mg Subst., 0.172 ccm N₂ bei 24° und 704 Torr.
 C₂₃H₃₉N (329.6)

Ber. C 83.82 H 11.93 N 4.25
 Gef. C 82.98 H 11.83 N 4.31

Drehwertsbestimmung:

264.9 mg 6β-Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan in 10 ccm Chloroform, 1 dm Rohr:

$$[\alpha]_D^{25} = +51.7^\circ \pm 1.5^\circ$$

Die Fraktionen Nr. 3-17 wurden gemeinsam aus Aceton umkristallisiert. Sie lieferten 0.225 g 3 α -Dimethylamino-pregnen-5. Die Fraktionen Nr. 19-28 wurden aus Aceton umkristallisiert. Es konnten aus ihnen 0,12 g 3 β -Dimethyl-amino-pregnen-5, Schmp. 119°, gewonnen werden ((18): Schmp. 119°, $[\alpha]_D = -37.5^\circ$ (CHCl₃)). Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

4.218 mg Subst., 12.87 mg CO₂, 4.60 mg H₂O.

4.241 mg Subst., 0.164 ccm N₂ bei 29° und 751 Torr.

C₂₃H₃₉N (329.6)

Ber. C 83.82 H 11.93 N 4.25

Gef. C 83.27 H 12.20 N 4.32

Drehwertsbestimmung:

27.5 mg 3 β -Dimethylamino-pregnen-5 in 10 ccm Chloroform, 1 dm Rohr:

$$[\alpha]_D^{25} = -49.8^\circ \pm 2.5^\circ$$

Digitoninfällung (25)

5 mg 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 in 5 ccm abs. Äthanol wurden mit 50 mg Digitonin, gelöst in 5 ccm heissem dest. Wasser, versetzt. Es entstand keine Trübung, auch nicht nach Zusatz von 1 ccm dest. Wasser. Beim Erkalten der Lösung kristallisierten Blättchen aus, die abgesaugt wurden, Schmp. 132°. Ein Mischschmelzpunkt mit 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 ergab keine Depression. 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 liess sich also nicht mit Digitonin fällen.

Mit 5 mg 3 β -Dimethylamino-pregnen-5 trat unter den gleichen Bedingungen sofort Opaleszenz auf, die beim Erkalten in eine milchige Trübung, dann in einen kolloiden Niederschlag überging. 3 β -Dimethylamino-pregnen-5 konnte mit Digitonin gefällt werden.

Aufarbeitung des Filtrats der ätherunlöslichen HCl-Salze

Das ätherische Filtrat wurde zuerst auf dem Dampfbad eingeeengt, dann im Vakuum zur Trockne gebracht. Der feste Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und dreimal daraus umkristallisiert. Es wurden 0.22 g Pregnadien-3,5 gewonnen, Schmp. 87° (Sintern ab 80°) ((19): Schmp. 87-88°, $[\alpha]_D = -138^\circ$). Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

3.080 mg Subst., 9.980 mg CO₂, 3.130 mg H₂O.

C₂₁H₃₂ (284,5)

Ber. C 88.66 H 11.34

Gef. C 88.42 H 11.37

Drehwertsbestimmung:

217.2 mg Pregnadien-3,5 in 10 ccm Chloroform, 1 dm Rohr;

$$[\alpha]_D^{23} = -154.3^{\circ} \pm 5^{\circ}$$

Bei dieser Umsetzung wurden isoliert:

0.825 g 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 (23%)

0.12 g 3 β -Dimethylamino-pregnen-5 (3.4%)

0.462 g 6 β -Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan (12.8%)

0.22 g Pregnadien-3,5 (7.1%)

III. Umsetzung von 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Dimethylamin bei Gegenwerten von Dimethylformamid

3 α -Dimethylamino-pregnen-5, 3 β -Dimethylamino-pregnen-5
6 β -Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan und Pregnadien-3,5

In zwei Bombenrohre wurden auf je 4 g 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat, in je 20 ccm Dimethylformamid gelöst, 20 ccm Dimethylamin bei -60° einkondensiert. Nach 19stdg. Erhitzen auf 100° waren die Reaktionslösungen hellgelb und durchsichtig klar. Sie wurden gemeinsam wie unter obenstehendem Versuch beschrieben, aufgearbeitet.

Aufarbeitung der ätherunlöslichen HCl-Salze

Es fielen 5,3 g HCl-Salz-Rohsubstanz an, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 1,13 g 3 α -Dimethylamino-pregnen-5-hydrochlorid, Schmp. 245°, lieferten. Sämtliche Mutterlaugen wurden eingeeengt und genau wie beim vorhergehenden Versuch beschrieben, weiter behandelt. 3,1 g Basenrückstände wurden an 125 g Aluminiumoxyd (Merck) chromatographiert. Es wurden jeweils 50-ccm-Fractionen aufgefangen.

Durch Chromatographie wurden neben 3 β -Dimethylamino-pregnen-5, Schmp. 119°, noch 3 α -Dimethylamino-pregnen-5, Schmp. 132°, und 6 β -Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan (Öl) gewonnen.

Nr.	Lösungsmittel	Bemerkungen
1	Pentan/Benzol (1:1)	Öl
2	"	Öl (Hauptmenge)
3	"	Öl
4	"	Festsubstanz und Schmiere Schmp. 123-127°
5	"	Festsubstanz, Schmp. 132°
6-13	"	Festsubstanz, Schmp. 132°
14	Benzol	Festsubstanz, Schmp. 132°
15-20	"	Festsubstanz, Schmp. 132°
21	"	Festsubstanz, Schmp. 95-105°
22	Benzol/Äther (1:1)	Festsubstanz, Schmp. 115°
23-29	"	Festsubstanz, Schmp. 119°
30	"	Festsubstanz und Schmiere
31	"	Schmiere
32	"	nichts mehr

Aufarbeitung des Filtrats der ätherunlöslichen HCl-Salze

Das ätherische Filtrat wurde im Vakuum eingeengt und getrocknet. Der Rückstand wurde in Petroläther (40-60°) gelöst und an 75 g Aluminiumoxyd (Merck) chromatographiert. Es konnten 0,413 g Pregnadien-3,5, Schmp. 87° (Sintern ab 80°) isoliert werden.

Bei dieser Umsetzung wurden isoliert:

1,30 g 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 (22,4%)

0,48 g 3 β -Dimethylamino-pregnen-5 (8,2%)

1,14 g 6 β -Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan (19,8%)

0,41 g Pregnadien-3,5 (6,5%)

3 α -Dimethylamino-pregnen-5-hydrojodid

Eine Lösung von 3 α -Dimethylamino-pregnen-5 in warmer 2n Essigsäure wurde mit einer konzentrierten wässrigen KJ-Lösung versetzt. Der sofort ausgefallene Niederschlag war amorph und konnte nur über P₂O₅ im Vakuum getrocknet werden. 3 α -Dimethylamino-pregnen-5-hydrojodid kristallisierte aus Aceton in Nadeln, Schmp. 283° (Zers., Sintern und Braunfärbung ab 275°). Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

4.169 mg Subst., 9.06 mg CO₂, 3.29 mg H₂O.
 4.402 mg Subst., 0.098 ccm N₂ bei 21° und 757 Torr.
 C₂₃H₃₉N · HJ · $\frac{1}{2}$ H₂O (466.5)

Ber.	C 59.15	H 8.85	N 3.00
Gef.	C 59.31	H 8.83	N 2.57

3β-Dimethylamino-pregnen-5-hydrojodid

Eine Lösung von 3β-Dimethylamino-pregnen-5 in warmer 2n Essigsäure wurde mit einer konzentrierten wässrigen KJ-Lösung versetzt. Der sofort ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und mit dest. Wasser gewaschen. 3β-Dimethylamino-pregnen-5-hydrojodid kristallisierte aus Aceton in Nadeln, Schmp. 320° (Zers., langsame Braunfärbung ab 300°, Sintern ab 315°). Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

4.030 mg Subst., 8.85 mg CO₂, 3.21 mg H₂O.
 3.023 mg Subst., 0.097 ccm N₂ bei 21° und 757 Torr.
 C₂₃H₃₉N · HJ (457.5)

Ber.	C 60.37	H 8.81	N 3.06
Gef.	C 59.93	H 8.91	N 3.71

6β-Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan-hydrojodid

Eine Lösung von 6β-Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan in warmer 2n Essigsäure wurde mit einer konzentrierten wässrigen KJ-Lösung versetzt. Der sofort ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und mit dest. Wasser gewaschen. 6β-Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan-hydrojodid kristallisierte aus Methanol, das mit etwas dest. Wasser versetzt war, in Plättchen, Schmp. 210° (Zers.). Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

4.040 mg Subst., 8.97 mg CO₂, 3.13 mg H₂O.
 4.641 mg Subst., 0.118 ccm N₂ bei 25° und 722 Torr.
 C₂₃H₃₉N · HJ (457.5)

Ber.	C 60.37	H 8.81	N 3.06
Gef.	C 60.59	H 8.67	N 2.76

IV. Umsetzung von 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat und Diäthylamin

3 α -Diäthylamino-pregnen-5 und 6 β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan

In zwei Bombenrohren wurden je 4 g Tosylat des 3 β -Hydroxy-pregnen-5 mit 26 ccm Diäthylamin 6 Stunden auf 115° erhitzt. Die Reaktionslösungen beider Rohre waren durchsichtig gelb. Das überschüssige Diäthylamin wurde im Vakuum abgezogen und der schmierige Rückstand mit 2n NaOH und Äther behandelt. Die Ätherlösung wurde bis zur Neutralreaktion mit dest. Wasser gewaschen und über Pottasche getrocknet. Nach Abfiltrieren der Ätherlösung und zweimaligem Nachbehandeln der Pottasche mit Äther wurden die vereinigten Ätherlösungen eingengt und mit ätherischer Salzsäure versetzt. Es fiel ein farbloser Niederschlag aus, der nach 12stdg. Stehen im Eisschrank abfiltriert wurde. Der klebrige Niederschlag wurde mit Aceton behandelt. Das Aceton wurde abfiltriert und mit dem ätherischen Filtrat der ätherunlöslichen HCl-Salze vereinigt. Der vorher klebrige Niederschlag war nun trocken.

Aufarbeitung der ätherunlöslichen HCl-Salze

Die HCl-Salze wurden mit 2n NaOH und Äther behandelt. Nachdem wie üblich aufgearbeitet wurde, blieben 3,61 g freie Basen zurück, die in Pentan aufgenommen an 100 g Aluminiumoxyd (Merck) chromatographiert wurden. Es wurden immer 50-ccm-Fractionen aufgefangen. Alle Substanzen, deren Schmelzpunkte sich in der Chromatographietabelle finden, wurden aus Aceton umkristallisiert.

Nr.	Lösungsmittel	Bemerkungen
1	Pentan	Öl (Hauptmenge)
2-9	"	Öl
10	"	Ölspuren
11	Pentan/Benzol (1:1)	Ölspuren und Festsubstanz
12	"	Festsubstanz, Schmp. 80-86°
13	"	Festsubstanz, Schmp. 91-96°
14	"	Festsubstanz, Schmp. 93-96°
15	"	Festsubstanz, Schmp. 94-96°
16-26	"	Festsubstanz, Schmp. 94-96°
27	Benzol	Festsubstanz, Schmp. 94-96°
28-42	"	Festsubstanz, Schmp. 94-96°
43	Äther/Benzol (1:1)	Festsubstanz, Schmp. 94-96°
44-49	"	Festsubstanz, Schmp. 94-96°
50	"	nichts mehr

Ein Teil des farblosen Öls der Fraktion Nr. 1-10 wurde in warmer 2n Essigsäure gelöst und mit einer konzentrierten wässrigen KJ-Lösung versetzt. Der Niederschlag wurde nach 12 stdg. Stehen im Eisschrank abfiltriert und mit dest. Wasser gewaschen. 6 β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan-hydrojodid kristallisierte aus Äthanol in Nadeln, Schmp. 172° (Zers.).

Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

4.309 mg Subst., 9.50 mg CO₂, 3.56 mg H₂O.

4.004 mg Subst., 0.095 ccm N₂ bei 26° und 743 Torr.

C₂₅H₄₃N · HJ · H₂O (503.5)

Ber.	C 59.64	H 9.21	N 2.78
------	---------	--------	--------

Gef.	C 60.17	H 9.24	N 2.65
------	---------	--------	--------

Der andere Teil des farblosen Öls wurde in warmer 2n Essigsäure gelöst und mit einer wässrigen NaClO₄-Lösung versetzt. Der sofort ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. 6 β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan-hydropchlorat kristallisierte in Nadeln, Schmp. 185-186° (Zers.), Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

4.252 mg Subst., 9.94 mg CO₂, 3.66 mg H₂O.

4.817 mg Subst., 0.126 ccm N₂ bei 24° und 757 Torr.

C₂₅H₄₃N · HClO₄ · 1/2 H₂O (467.3)

Ber.	C 64.29	H 9.71	N 2.99
------	---------	--------	--------

Gef.	C 63.80	H 9.63	N 2.99
------	---------	--------	--------

Aus dem 6 β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan-hydropchlorat wurde die Base wie üblich in Freiheit gesetzt. Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

4.544 mg Subst., 13.99 mg CO₂, 4.88 mg H₂O.

3.453 mg Subst., 0.122 ccm N₂ bei 23° und 747 Torr.

C₂₅H₄₃N (357.6)

Ber.	C 83.96	H 12.12	N 3.92
------	---------	---------	--------

Gef.	C 84.02	H 12.02	N 4.01
------	---------	---------	--------

Drehwertsbestimmung:

407.3 mg 6 β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan in 10 ccm Chloroform, 1 dm Rohr:

$$[\alpha]_D^{22.5} = +60.6^\circ \pm 2^\circ$$

Die kristallinen Festsubstanzen der Fraktionen Nr. 12-49 wurden gemeinsam aus Aceton umkristallisiert. Sie lieferten 0,89 g 3 α -Diäthylamino-pregnen-5, Schmp. 96° (Sintern ab 94°). Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

4.587 mg Subst., 14.09 mg CO₂, 4.93 mg H₂O.

4.498 mg Subst., 0.158 ccm N₂ bei 26° und 743 Torr.

C₂₅H₄₃N (357.6)

Ber.	C 83.96	H 12.12	N 3.92
------	---------	---------	--------

Gef.	C 83.83	H 12.03	N 3.92
------	---------	---------	--------

Drehwertsbestimmung:

161.6 mg 3 α -Diäthylamino-pregnen-5 in 10 ccm Chloroform, 1 dm Rohr:

$$[\alpha]_D^{22.5} = -39^{\circ} \pm 3^{\circ}$$

Digitoninfällung

5 mg 3 α -Diäthylamino-pregnen-5 in 5 ccm abs. Äthanol wurden mit 50 mg Digitonin in 5 ccm heissem Wasser versetzt. Auch nach Zusatz von 1 ccm dest. Wasser entstand keine Trübung. Beim Erkalten schieden sich Kristalle ab, Schmp. 96° (Sintern ab 94°). 3 α -Diäthylamino-pregnen-5 liess sich demnach nicht mit Digitonin fällen.

3 α -Diäthylamino-pregnen-5-hydrochlorid

Eine Probe 3 α -Diäthylamino-pregnen-5 wurde in Äther gelöst und mit ätherischer Salzsäure als HCl-Salz ausgefällt. Der Niederschlag wurde aus Aceton umkristallisiert, 3 α -Diäthylamino-pregnen-5-hydrochlorid kristallisierte in Nadeln, Schmp. 293-295° (Zers.).

Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

4.563 mg Subst., 11.97 mg CO₂, 4.29 mg H₂O.

3.242 mg Subst., 0.100 ccm N₂ bei 24° und 720 Torr.

C₂₅H₄₃N · HCl · 1½ H₂O (421.1)

Ber.	C 71.30	H 11.25	N 3.33
------	---------	---------	--------

Gef.	C 71.59	H 10.52	N 3.35
------	---------	---------	--------

3 α -Diäthylamino-pregnen-5-hydrojodid

Eine Probe 3 α -Diäthylamino-pregnen-5 wurde in warmer 2n Essigsäure gelöst und mit KJ-Lösung als HJ-Salz gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und aus Aceton umkristallisiert. 3 α -Diäthylamino-pregnen-5-hydrojodid kristallisierte in Nadeln, Schmp. 283⁰ (Zers., Sintern und Braunfärbung ab 275⁰).

Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

4,284 mg Subst., 9,74 mg CO₂, 3,52 mg H₂O.

4,797 mg Subst., 0,129 ccm N₂ bei 22⁰ und 757 Torr.

C₂₅H₄₃N · HJ (485,5)

Ber. C 61.84 H 9.13 N 2.89

Gef. C 62.05 H 9.19 N 3.10

Aufarbeitung des Filtrats der ätherunlöslichen HCl-Salze

Das ätherische Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und zur Trockne gebracht. Der Rückstand war ein gelbes Öl (2,49 g), das mit 2n NaOH und Äther wie üblich behandelt wurde. Es fielen 2,15 g freie Basen an, die an 60 g Aluminiumoxyd (Merck) chromatographiert wurden. Es wurden 50-ccm-Fractionen aufgefangen.

Nr.	Lösungsmittel	Bemerkungen
1	Pentan	Öl (Hauptmenge)
2	"	Öl und Festsubstanz
3	"	Festsubstanz und Öl
4	"	Festsubstanz und Öl
5	"	Schmiere
6	"	nichts mehr

Das farblose Öl der Fraction Nr. 1 wurde in 2n Essigsäure warm gelöst und mit einer KJ-Lösung versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 172⁰ (Zers.). Ein Mischschmelzpunkt mit 6 β -Diäthylamino-pregnen-5-hydrojodid ergab keine Depression.

Die Rückstände der Fractionen Nr. 2-4 wurden in Pentan gelöst und mehrmals mit 2n Essigsäure durchgeschüttelt. Die Pentanschicht wurde bis zur Neutralreaktion mit dest. Wasser gewaschen und im Vakuum zur Trockne gebracht. Die ausgefallenen Kristallnadeln wurden aus Aceton umkristallisiert, Schmp. 128⁰. Es handelte sich um eine stickstofffreie, sauerstoffhaltige Substanz, die nicht weiter untersucht wurde.

Bei dieser Umsetzung wurden isoliert:

0,89 g 3 α -Diäthylamino-pregnen-5 (14,2%)

0,426 g 6 β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan (6,8%)

V. Umsetzung von 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Diäthylamin
bei Gegenwart von Dimethylformamid

3 α -Diäthylamino-pregnen-5, 3 β -Diäthylamino-pregnen-5 und 6 β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan

Es wurden 38,4 g 3 β -Hydroxy-pregnen-5-tosylat (in Portionen von 5 g Tosylat mit 15 ccm Diäthylamin und 10 ccm Dimethylformamid) mit Diäthylamin und Dimethylformamid im Bombenrohr 6-7 Stunden auf 115° erhitzt. Die Reaktionslösung war durchsichtig und hellgelb. Sie wurde wie im vorigen Versuch beschrieben aufgearbeitet. Es fielen 7,5 g HCl-Salz-Rohsubstanz an.

Aufarbeitung der ätherunlöslichen HCl-Salze

Die HCl-Salze wurden mit 2n NaOH und Äther wie üblich behandelt. Es konnten nach Abziehen des Äthers im Vakuum und nach dem Trocknen im Vakuum über CaCl₂ 6,64 g freie Basen isoliert werden, die an 200 g Aluminiumoxyd (Merck) chromatographiert wurden. Es wurden jeweils 100-ccm-Fractionen aufgefangan.

Nr.	Lösungsmittel	Bemerkungen
1	Pentan	kein Rückstand
2	"	wenig Öl
3	"	Öl (Hauptmenge)
4-5	"	Öl
6	"	Öl und Schmiere
7	"	Öl und Festsubstanz
8	Pentan/Benzol (1:1)	Festsubstanz, Schmp. 89-93°
9	"	Festsubstanz, Schmp. 94-96°
10-42	"	Festsubstanz, Schmp. 94-96°
43	Benzol	Festsubstanz, Schmp. 94-96°
44-78	"	Festsubstanz, Schmp. 94-96°
79	Benzol/Äther (1:1)	Festsubstanz, Schmp. 91-95°
80	"	Festsubstanz, Schmp. 91-95°
81	"	Festsubstanz und Schmiere
82-83	"	Schmiere
84-85	"	Schmiere
86-89	"	Schmiere
90	"	Schmierspuren
91	"	nichts mehr

Das farblose Öl der Fraktionen Nr. 2-5 wurden in 2n Essigsäure gelöst und mit KJ-Lösung versetzt. Der sofort ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 172° (Zers.). Es handelte sich um 6 β -Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan-hydrojodid.

Die Rückstände der Fraktionen Nr. 8-80 wurden aus Aceton umkristallisiert. Es fielen 4,07 g 3 α -Diäthylamino-pregnen-5 an, Schmp. 96° (Sintern ab 94°).

Der Rückstand der Fraktion Nr. 81 wurde in 2n Essigsäure gelöst und mit KJ versetzt. Es entstand nur eine schwache Trübung.

Die Rückstände der Fraktionen Nr. 82-83 wurden in 2n Essigsäure gelöst und mit KJ versetzt. Der sofort ausgefallene, geringfügige Niederschlag wurde abfiltriert, Schmp. (Rohsubstanz) 210° , (Sintern ab 170°). Die Fällungen aus 81, 82, 83 waren ohne Bedeutung.

Die Rückstände der Fraktionen Nr. 84-89 wurden in 2n Essigsäure gelöst und in zwei Teile geteilt.

3 β -Diäthylamino-pregnen-5-hydrojodid

Eine Hälfte der Fraktionen 84-89 wurde in 2n Essigsäure gelöst und mit KJ versetzt. Der sofort ausgefallene Niederschlag liess sich nach 12stdg. Stehen im Eisschrank nur schwer abfiltrieren. Er musste auf dem Filter über P_2O_5 und KOH im Vakuum getrocknet werden. 3 β -Diäthylamino-pregnen-5-hydrojodid kristallisierte aus Äthanol in Nadeln, Schmp. 313° (Zers., Sintern und Braunfärbung ab 290°).

Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

1.021 mg Subst., 2.20 mg CO_2 , 0.86 mg H_2O .

$C_{25}H_{43}N \cdot HJ \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ (512,6)

Ber. C 58.58 H 9.24

Gef. C 58.86 H 9.43

3 β -Diäthylamino-pregnen-5-hydroperchlorat

Die andere Hälfte der essigsäuren Lösung wurde mit einer wässrigen $NaClO_4$ -Lösung versetzt. Der sofort ausgefallene Niederschlag musste nach dem Abfiltrieren über P_2O_5 und KOH im Vakuum getrocknet werden. 3 β -Diäthylamino-pregnen-5-hydroperchlorat kristallisierte aus Äthanol in Nadeln, Schmp. 234° (Zers., Braunfärbung ab 222°).

Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

1.613 mg Subst., 3.74 mg CO₂, 1.38 mg H₂O.

C₂₅H₄₃N · HClO₄ · H₂O (476.1)

Ber. C 63.07 H 9.74

Gef. C 63.28 H 9.57

3β-Diäthylamino-pregnen-5

Aus dem 3β-Diäthylamino-pregnen-5-hydrojodid wurde mit 2n NaOH und Äther die Base in Freiheit gesetzt. 3β-Diäthylamino-pregnen-5 kristallisierte aus Aceton in Nadeln, Schmp. 117-118°.

Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

3.553 mg Subst., 10.91 mg CO₂, 3.79 mg H₂O.

C₂₅H₄₃N (357,6)

Ber. C 83.96 H 12.12

Gef. C 83.80 H 11.94

Drehwertsbestimmung

13 mg 3β-Diäthylamino-pregnen-5 in 2 ccm Chloroform, 1 dm Rohr:

$$[\alpha]_D^{24} = -32,3^{\circ} \pm 4^{\circ}$$

Digitoninfällung

3,4 mg 3β-Diäthylamino-pregnen-5 in 3,4 ccm abs. Äthanol wurden mit 34 mg Digitonin gelöst, in 3,4 ccm heissem dest. Wasser, versetzt. Es trat sofort Opaleszenz auf, die beim Erkalten in eine milchige Trübung, dann in eine kolloide Fällung überging, die sehr langsam sedimentierte. 3β-Diäthylamino-pregnen-5 konnte demnach mit Digitonin gefällt werden.

Aufarbeitung des Filtrats der ätherunlöslichen HCl-Salze

Die ätherische Lösung wurde wie im vorigen Versuch beschrieben, aufgearbeitet.

Bei dieser Umsetzung wurden isoliert:

4,07 g 3α-Diäthylamino-pregnen-5 (13,5%)

0,035 g 3β-Diäthylamino-pregnen-5 (0,12%)

7,98 g 6β-Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan (26,6%)

VI. Umsetzung von 3 β -Hydroxy-cholesten-5-tosylat mit Dimethylamin
bei Gegenwert von Dimethylformamid

3 α -Dimethylamino-cholesten-5, 3 β -Dimethylamino-cholesten-5, 6 β -Dimethyl-
amino-3, 5-cyclo-cholestan und Cholestadien-3, 5

In 2 Bombenrohre wurden auf je 10,5 g 3 β -Hydroxy-cholesten-5-tosylat, in 20 ccm Dimethylformamid gelöst, je 25 ccm Dimethylamin bei -60° einkondensiert. Nach 19stdg. Erhitzen auf 100° waren die Reaktionslösungen beider Rohre durchsichtig hellgelb. Die überschüssigen Reaktionspartner wurden im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit 2n NaOH und Äther behandelt. Die Ätherauszüge wurden bis zur Neutralreaktion mit dest. Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Die getrocknete und eingeeengte Ätherlösung wurde mit ätherischer Salzsäure versetzt.

Aufarbeitung der ätherunlöslichen HCl-Salze

Der abfiltrierte HCl-Salz-Niederschlag wurde mit 2n NaOH und Äther behandelt. Er lieferte 7.04 g freie Basen, die an 230 g Aluminiumoxyd (Merck) chromatographiert wurden. Es wurden 100-ccm-Fractionen aufgefangan.

Nr.	Lösungsmittel	Bemerkungen
1	Pentan	kein Rückstand
2	"	Öl (Hauptmenge)
3-6	"	Öl
7-9	"	Schmiere und Festsubstanz
10-12	"	Festsubstanz und Schmiere Schmp. 68-70°
13	"	Schmiere und Festsubstanz Schmp. 68-70°
14-15	"	Festsubstanz, Schmp. 68-70°
16-19	Pentan/Benzol (1:1)	Festsubstanz, Schmp. 68-70°
20-36	"	Festsubstanz, Schmp. 68-70°
37	Benzol	Festsubstanz, Schmp. 68-70°
38-45	"	Festsubstanz, Schmp. 68-70°
46	"	Festsubstanzspuren
47	Benzol/Äther (1:1)	Festsubstanz, Schmp. 146°
48-80	"	Festsubstanz, Schmp. 149°
81	"	kein Rückstand

Die Rückstände der Fraktionen Nr. 2-6 wurden in 2n Essigsäure gelöst und mit KJ-Lösung versetzt. Der sofort ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert. 6 β -Dimethylamino-3,5-cyclo-cholestan-hydrojodid kristallisierte in Nadeln, Schmp. 199,5⁰ (Zers.).

Die Rückstände der Fraktionen Nr. 10-45 wurden aus Aceton umkristallisiert und lieferten 3 α -Dimethylamino-cholesten-5 (14) (15) (17), Schmp. 70-71⁰.

Die Rückstände der Fraktionen Nr. 47-80 wurden aus Aceton umkristallisiert und lieferten 3 β -Dimethylamino-cholesten-5 (14) (15) (16) (17), Schmp. 151-152⁰.

Aufarbeitung des Filtrats der ätherunlöslichen HCl-Salze

Die Ätherlösung wurde im Vakuum zur Trockne gebracht. Der kristalline Rückstand wurde aus Methanol/Äther (1:1) umkristallisiert, Cholestadien-3,5 (16) (17) kristallisierte in feinen Nadeln, Schmp. 81-82⁰.

Bei dieser Umsetzung wurden isoliert:

- 2,75 g 3 α -Dimethylamino-cholesten-5 (17, 2%)
- 1,14 g 3 β -Dimethylamino-cholesten-5 (7, 1%)
- 2,10 g 6 β -Dimethylamino-3,5-cyclo-cholestan (13, 1%)
- 0,803 g Cholestadien-3,5 (6, 4%)

VII. Isomerisierungsversuch mit 3 β -Dimethylamino-cholesten-5

800 mg 3 β -Dimethylamino-cholesten-5 wurden in 1,6 ccm warmen Eisessig gelöst. Bei guter Eiskühlung wurden unter ständigem Rühren 4 ccm eisgekühlte, konz. Schwefelsäure zusetzt. Es entstand ein orangeroter dünnflüssiger Brei. Nach 4½ stdg. Stehen im Eisschrank wurde die klare, orangerote Lösung, die schwach nach SO₂ roch, auf Eis gegossen. Nach dem Alkalisieren mit 2n NaOH wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit 2n Essigsäure durchgeschüttelt. Der in Essigsäure gelöste Äther wurde durch Erwärmen entfernt. Der nach dem KJ-Zusatz sofort ausgefallene Niederschlag liess sich nur schlecht abfiltrieren und musste auf dem Filter über P₂O₅ und KOH im Vakuum getrocknet werden. Der Niederschlag wurde dreimal aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 303⁰ (Zers., Sintern ab 290⁰, Braunfärbung ab 295⁰). Ausbeute: 27 mg. Es lag unverändertes Ausgangsmaterial in Form des Hydrojodids vor.

Mischschmelzpunkt mit 3 α -Dimethylamino-cholesten-5-hydrojodid (Schmp. 299⁰, Zers.): 260-288⁰ (Zers.).

Mischschmelzpunkt mit 3 β -Dimethylamino-cholesten-5-hydrojodid (Schmp. 318⁰, Zers.): 313⁰ (Zers.).

Die Base wurde wie üblich in Freiheit gesetzt und aus Aceton umkristallisiert, Schmp. 151°.

Mischschmelzpunkt mit 3 β -Dimethylamino-cholesten-5 (Schmp. 151-152°): 151°.

VIII. Isomerisierung des 3 β -Dimethylamino-pregnen-5

500 mg 3 β -Dimethylamino-pregnen-5 wurden in 1 ccm warmen Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung wurden vorsichtig unter ständigem Rühren und guter Kühlung 2,5 ccm eisgekühlte konz. Schwefelsäure zugetropft. Die orange Reaktionslösung wurde nach 4½ stdg. Stehen im Eisschrank auf feinverteiltes Eis gegossen. Das Reaktionsprodukt schied sich dabei aus als zähe, farblose Schmiere in einer rosa Lösung. Nach dem Alkalisieren mit 2n NaOH war die Lösung hellgelb. Die zähklebrige Base wurde ausgeäthert und die Ätherlösung mit 2n Essigsäure durchgeschüttelt. Nach Entfernen des in der Essigsäure gelösten Äthers durch Erwärmen, wurde das HJ-Salz der Base durch Zugabe von festem KJ ausgefällt. Der amorphe Niederschlag liess sich nach 2tägigem Stehen im Eisschrank nur langsam abfiltrieren. Der mit dest. Wasser gewaschene Rückstand wurde über KOH im Vakuum getrocknet, Schmp. (Rohsubstanz) 205° (Zers., Sintern ab 180°). Da alle Umkristallisationsversuche erfolglos blieben, wurde die Base durch Behandeln mit 2n NaOH und Äther wieder in Freiheit gesetzt. Die mit dest. Wasser bis zur Neutralreaktion gewaschene Ätherlösung wurde über Pottasche getrocknet und im Vakuum eingeengt, zurück blieb ein farbloses Öl. Das Öl (410 mg) wurde an 7 g Aluminiumoxyd (Merck) chromatographiert.

Nr.	ccm	Lösungsmittel	Bemerkungen
1	50	Pentan/Benzol (1:1)	60 mg Öl
2	50	Benzol	60 mg Öl
3	100	Benzol/Äther (1:1)	180 mg Öl
4	100	"	Ölspuren
5	100	"	Ölspuren
6	100	"	kein Rückstand

Aufarbeitung der Fraktion Nr. 1

Das Öl (60 mg) wurde in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit 2n Essigsäure mehrmals durchgeschüttelt. Nach Entfernen des in der Essigsäure gelösten Äthers durch Erwärmen, wurde die Lösung mit wässriger KJ-Lösung versetzt. Der hellgelbe Niederschlag wurde abfiltriert und mit dest. Wasser gewaschen. Es fielen 65 mg Isomerisierungsprodukt-Hydrojodid an, die sich nicht in zufriedenstellendem Masse umkristallisieren liessen. Schmp. 253° (Zers., Braunfärbung ab 215°).

Mischschmelzpunkt mit 3 α -Dimethylamino-pregnen-5-hydrojodid (Schmp. 283 $^{\circ}$): 175-210 $^{\circ}$ (Zers.).

Mischschmelzpunkt mit 3 β -Dimethylamino-pregnen-5-hydrojodid (Schmp. 320 $^{\circ}$): 175-260 $^{\circ}$ (Zers.).

Mischschmelzpunkt mit 6 β -Dimethylamino-3, 5-cyclo-pregnan-hydrojodid (Schmp. 210 $^{\circ}$): 155-188 $^{\circ}$ (Zers.).

Die freie Base gab mit Digitonin keine Fällung.

Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet. Eine Probe davon wurde als HJ-Salz und als freie Base für das IR-Spektrum verwendet.

4.069 mg Subst., 8.69 mg CO₂, 3.25 mg H₂O.

1.928 mg Subst., 0.063 ccm N₂ bei 25 $^{\circ}$ und 721 Torr.

C₂₃H₃₉N · HJ · H₂O (475, 5)

Ber.	C 58,09	H 8,90	N 2,95
------	---------	--------	--------

Gef.	C 58,28	H 8,94	N 3,55
------	---------	--------	--------

Aufarbeitung der Fraktion Nr. 2

Das Öl (60 mg) wurde in Äther aufgenommen und wie bei der Aufarbeitung der Fraktion Nr. 1 beschrieben, behandelt. Der braune, flockige Niederschlag wurde abfiltriert. Auf dem Filter blieb eine braune klebrige Masse, die nicht weiter untersucht wurde.

Die freie Base gab mit Digitonin keine Fällung.

Aufarbeitung der Fraktion Nr. 3

Das Öl (180 mg) wurde in Äther aufgenommen und wie bei der Aufarbeitung der Fraktion Nr. 1 beschrieben, behandelt. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und mit dest. Wasser gewaschen. Es fielen 160 mg Isomerisationsprodukt-Hydrojodid an, das nicht mehr umkristallisiert wurde, Schmp. 200 $^{\circ}$ (Zers., Sintern ab 160 $^{\circ}$).

Mischschmelzpunkt mit 3 α -Dimethylamino-pregnen-5-hydrojodid: 150-235 $^{\circ}$ (Zers.).

Mischschmelzpunkt mit 3 β -Dimethylamino-pregnen-5-hydrojodid: 190-270 $^{\circ}$ (Zers.).

Mischschmelzpunkt mit 6 β -Dimethylamino-3, 5-cyclo-pregnan-hydrojodid: 130-180 $^{\circ}$ (Zers.).

Die freie Base gab mit Digitonin keine Fällung.

Die Analysensubstanz wurde im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd getrocknet. Eine Probe davon wurde als HJ-Salz und als freie Base für das IR-Spektrum verwendet.

4.490 mg Subst., 0.63 mg CO₂, 3.42 mg H₂O.

4.409 mg Subst., 0.099 ccm N₂ bei 24° und 720 Torr.

C₂₃H₃₉N · HJ · H₂O (475,5)

Ber.	C 58.09	H 8.90	N 2.95
------	---------	--------	--------

Gef.	C 58.53	H 8.52	N 2.44
------	---------	--------	--------

Mischschmelzpunkt des Isomerisierungsprodukts aus der Fraktion 1 (Schmp. 253°) mit dem Isomerisierungsprodukt der Fraktion 3 (Schmp. 200°): 165-210° (Zers.).

Die Schmelzpunkte der HJ-Salze beider Isomerisierungsprodukte sanken innerhalb eines halben Jahres um jeweils 20°.

D. Zusammenfassung

Für die Darstellung von 3β-Hydroxy-pregnen-5-tosylat wurde eine Methode ausgearbeitet, die ein reines Tosylat lieferte.

Bei der Umsetzung von 3β-Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Dimethylamin entstanden ausser Pregnadien-3,5 die drei Isomeren 3α-Dimethylamino-pregnen-5, 3β-Dimethylamino-pregnen-5 und 6β-Dimethylamino-3,5-cyclo-pregnan. Dimethylformamid wurde als günstiges Solvens zur bevorzugten Synthese des 3β-Dimethylamino-pregnen-5 bei der Reaktion von Dimethylamin mit 3β-Hydroxy-pregnen-5-tosylat verwendet.

Bei der Umsetzung von 3β-Hydroxy-pregnen-5-tosylat mit Diäthylamin konnten nur die Isomeren 3α-Diäthylamino-pregnen-5 und 6β-Diäthylamino-3,5-cyclo-pregnan isoliert werden.

Erst bei Zusatz von Dimethylformamid fiel 3β-Diäthylamino-pregnen-5 in minimaler Ausbeute an. Pregnadien-3,5 konnte bei beiden Reaktionen nicht gefasst werden.

Die am C₃ mit R₂N-Gruppen substituierten Δ⁵-Steroide zeigten im Ultrarot-Absorptionsspektrum charakteristische Banden oder Schultern in den Frequenzbereichen 1365-1385 cm⁻¹ und 1425-1455 cm⁻¹.

Alle 3α-substituierten Δ⁵-Steroide hatten ihre R₂N-Banden an der höherfrequenten Seite der stark ausgeprägten CH₂-Gerüstschwingungsbande (1360-1375 cm⁻¹), alle 3β-substituierten Δ⁵-Steroide ihre R₂N-Banden an der niederfrequenten Seite der stark ausgebildeten CH₂-Gerüstschwingungsbande (1375-1390 cm⁻¹).

Möglicherweise können diese Tatsachen als Hilfsmittel zur Konformationsaufklärung der am C_3 mit R_2N -Gruppen substituierten Δ^5 -Steroide dienen. Für eine eindeutige Entscheidung müsste mehr experimentelles Material vorliegen, da die CH_2 -Gerüstschwingungsbanden des Steroidkerns in diesem Frequenzbereich die Absorptionsschwingungen der Substituenten erfahrungsgemäss sehr stark überlagern.

Die geglückte Isomerisierung des 3β -Dimethylamino-pregnen-5 mit konz. Schwefelsäure Eisessig stellt den ersten mit Sicherheit bekannten Fall dieser Art in der Δ^5 -Stenylreihe dar. In Hinsicht auf die Festlegung der Conessin-Doppelbindung in 5,6- oder 7,8-Stellung konnte aber weder dieser positive Isomerisierungsversuch am 3β -Dimethylamino-pregnen-5 noch der negative Isomerisierungsversuch am 3β -Dimethylamino-cholesten-5 eine endgültige Entscheidung herbeiführen.

Literaturverzeichnis

1. C.W. SHOPPEE, J.chem.Soc. (London), 1946, 1138
2. C.W. SHOPPEE, J.chem.Soc. (London), 1946, 1147
3. W.A. COWDREY, E.D. HUGHES, C.K. INGOLD, S. MASTERMAN und A.D. SCOTT, J.chem.Soc. (London), 1937, 1252
4. R.H. DAVIES, S. MEECHAM und C.W. SHOPPEE, J.chem.Soc. (London), 1955, 679
5. C.W. SHOPPEE und G.H.R. SUMMERS, J.chem.Soc. (London), 1952, 3361
6. C.W. SHOPPEE und F.D. WILLIAMS, J.chem.Soc. (London), 1956, 2488
7. C.W. SHOPPEE und R.J. STEPHENSON, J.chem.Soc. (London), 1954, 2230
8. G. ROBERTS, C.W. SHOPPEE und R.J. STEPHENSON, J.chem. Soc. (London), 1954, 2705
9. C.W. SHOPPEE und D.F. WILLIAMS, J.chem.Soc. (London), 1955, 686
10. J.H. PIERCE, H.C. RICHARDS, C.W. SHOPPEE, R.J. STEPHENSON und G.H.R. SUMMERS, J.chem.Soc. (London), 1955, 694
11. P.L. JULIAN, A. MAGNANI, E.W. MEYER und W. COLE, J. Amer. chem.Soc., 70, 1834 (1948)
12. G.R. VAVASOUR, H.I. BOLKER und A.F. MCKAY, Canad.J.Chem., 30, 933 (1952)
13. A. WINDAUS und J. ADAMLA, Ber.dtsch.chem.Ges., 44, 3051 (1911)
14. R.D. HAWORTH, J. MCKENNA und R.G. POWELL, J.chem.Soc. (London), 1953, 1110
15. R.D. HAWORTH, L.H.C. LUNTS und J. MCKENNA, J.chem.Soc. (London), 1955, 986
16. A. BERTHO und H. BAUMGART, Liebigs Ann.Chem., 581, 140 (1953)
17. F. SORM, L. LABLER und V. CERNY, A., 49, 356 (1955)
18. R.D. HAWORTH, J. MCKENNA und G.H. WHITFIELD, J.chem.Soc. (London), 1953, 1102
19. R.D. HAWORTH, L.H.C. LUNTS und J. MCKENNA, J.chem.Soc. (London), 1956, 3749
20. R.D. HAWORTH, J.chem.Soc. (London), Special Publication Nr. 3, 1955, S. 8
21. E.J. COREY und W.R. HERTLER, J. Amer.chem.Soc., 81, 5209 (1959), hier wird auf unveröffentlichte Arbeiten von D.N. JONES bezuggenommen
22. G.R. LEADER und J.F. GORMLEY, J. Amer.chem.Soc., 73, 5731 (1951)
23. A. BERTHO und M. GÖTZ, Liebigs Ann.Chem., 619, 96 (1958)
24. S. SIDDIQUI, Proc.Indian Acad.Sci., Sect. A., 2, 426 (1935), (C., 1936 I, 2560)
S. SIDDIQUI und S.K. VASISTHA, J.Sci. und Ind.Res. (India), 3, 559 (1945), (C.A., 40, 580 (1946))

25. H. ROCHELMMEYER, Arch.Pharm., 277, 329 (1939)
26. A. BERTHO, Liebigs Ann.Chem., 569, 1 (1950)
27. H. LETTRE, R. TSCHESCHE und H.H. INHOFFEN, Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1. Bd., 2. Aufl. (1954), S. 195, 257, 265
28. L.C. CRAIG und W.A. JACOBS, J.biol. Chemistry, 149, 451 (1943)
29. F.L. WEISENBORN und D. BURN, J. Amer.chem.Soc., 75, 259 (1953)
30. S.W. PELLETIER und W.A. JACOBS, J. Amer.chem.Soc., 75, 4442 (1953)
31. S. WINSTEIN und E.M. KOSOWER, J. Amer.chem.Soc., 81, 4399 (1959)
32. S. WINSTEIN und M. BATTISTE, J. Amer.chem.Soc., 82, 5363 (1960)
33. P. BLADON, J.M. FABIAN, H.B. HENBEST, H.P. KOCH und G.W. WOOD, J.chem.Soc. (London), 1951, 2402
34. K. DOBRINER, E.W. KATZENELLENBOGEN und R.N. JONES, Infrared Absorption Spectra of Steroids, 2 Bde., Interscience Publishers, Inc., New-York
35. H.M. HERSHENSON, Infrared Absorption Spectra, Index for 1945-1957, Academic Press, New-York und London, 1959
36. D.H.R. BARTON, J.chem.Soc. (London), 1951, 1444
37. M.L. JOSIEN, N. FUSON und A.S. CARY, J. Amer.chem.Soc., 73, 4445 (1951)
38. J.M. DERFER, E.E. PICETT und C.E. BOORD, J. Amer.chem.Soc., 71, 2482 (1949)
39. L.J. BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, übers. von Dr. W. BRÜGEL, Verlag von Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt, 1955, S.25
40. SHEPPARD, J. Inst. Petr., 37, 95 (1951)
41. J.D. BARTLESON, R.E. BURK und H.P. LANKELMA, J. Amer.chem.Soc., 68, 2513 (1946)
42. L.W. MARRISON, J.chem.Soc. (London), 1951, 1614
43. V.A. SLABEY, J. Amer.chem.Soc., 74, 4930 (1952)
44. S.E. WIBERLEY und S.C. BUNCE, Anal.Chem., 24, 623 (1952)
45. F.S. BRIDSON-JONES, G.D. BUCKLEY, L.H. CROSS und A.P. DRIVER, J.chem.Soc. (London), 1951, 2999
46. F.S. BRIDSON-JONES und G.D. BUCKLEY, J.chem.Soc. (London), 1951, 3009
47. L.J. BELLAMY, loc.cit., S.205
48. H. VOETTER und H. TSCHAMLER, Monatsh., 84, 134
49. A. BERTHO, Liebigs Ann.Chem., 573, 210 (1951)
50. R.D. HAWORTH und J. MCKENNA, J.chem.Soc. (London), 1949, 3127
51. E. SPÄTH und O. HROMOTKA, Ber.dtsch.chem.Ges., 63, 126 (1930)
52. A. BERTHO, Liebigs Ann.Chem., 573, 216 (1951)

53. R.D. HAWORTH, J. MCKENNA, R.G. POWELL und P. WOODWARD,
J.chem.Soc. (London), 1951, 1736
54. H. FAVRE, R.D. HAWORTH, J. MCKENNA, R.G. POWELL und
G.H. WHITFIELD, J.chem.Soc. (London), 1953, 1115
55. HUN ANG-MINLON, J. Amer.chem.Soc., 71, 3301 (1949)

Lebenslauf

Ich, Ingeborg von Tessin, wurde am 24. März 1927 in Stuttgart als Tochter des Friedrich Freiherrn von Tessin und seiner Ehefrau Regina, geb. von Ostertag-Siegle, geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule von 1933-1937 besuchte ich ab 1940 die Städtische Oberrealschule für Mädchen in Starnberg, wo ich im Sommer 1947 die Reifeprüfung ablegte, nachdem ich im Frühjahr 1945 mit dem Notabitur entlassen worden war. Seit dem Wintersemester 1950/51 studierte ich an der Universität München Chemie. Am 6. November 1953 legte ich die Diplomchemiker-Vorprüfung und am 5. Oktober 1956 die Diplomchemiker-Hauptprüfung ab. Anschliessend arbeitete ich auf Anregung von Herrn Prof. Dr. A. BERTHO zuerst an meiner Diplomarbeit, dann an vorliegender Doktorarbeit im Organisch-Chemischen Institut der Universität München.

